

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61J 1/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/20536 (43) Date de publication internationale: 12 juin 1997 (12.06.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/CH96/00429 (22) Date de dépôt international: 4 décembre 1996 (04.12.96) (30) Données relatives à la priorité: 3442/95 6 décembre 1995 (06.12.95) CH (71)(72) Déposants et inventeurs: MEYER, Gabriel [CH/CH]; Grand-rue 15, CH-1260 Nyon (CH). MEYER, Grégoire [CH/CH]; Rue du village, CH-1261 Arzier (CH). (74) Mandataire: NITHARDT, Roland; Cabinet Roland Nithardt, Y-Parc/Ch. de la Sallaz, CH-1400 Yverdon-les-Bains (CH).	(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	

(54) Title: DEVICE FOR PREPARING A MEDICINAL SOLUTION RECONSTITUTED FROM TWO COMPONENTS

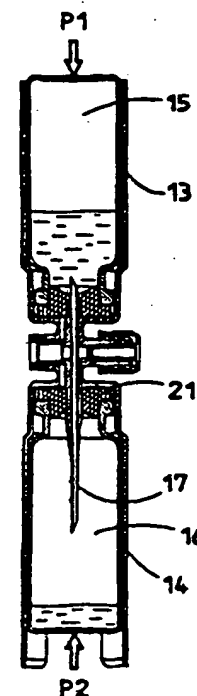
(54) Titre: DISPOSITIF POUR LA PREPARATION D'UNE SOLUTION MEDICAMENTEUSE RECONSTITUEE A PARTIR DE DEUX COMPOSANTS

(57) Abstract

A device (10) for preparing a liquid medicinal solution reconstituted from two components of which at least one is liquid, both components at first being stored in two respective separate sterilised hermetically sealed containers (15, 16). One of the components is an active substance and the other is the active or neutral diluent liquid component. The device comprises a central portion provided with a cannula (17), two container housings (13, 14) on either side of the central portion, and a channel having a first end opening for communication with the container (16) containing said active substance, and a second end opening for connection to a coupling for transferring said reconstituted liquid medicinal substance. The cannula (17) is arranged to establish communication between the two containers placed head-to-tail in the housings (13, 14), and coaxial with said containers, and comprises a first end projecting into the diluent container (15) substantially in the region of the outlet thereof, and a second end projecting into the active substance container (16) substantially in the central portion thereof. The volume of said container is selected to be more than twice the volume of the reconstituted liquid medicinal substance.

(57) Abrégé

Le dispositif (10) est prévu pour la préparation d'une solution médicamenteuse liquide reconstituée à partir de deux composants dont l'un au moins est à l'état liquide, les deux composants étant initialement contenus respectivement dans deux flacon (15, 16) stérilisés indépendants hermétiquement fermés, l'un de ces composants étant une substance active et l'autre composant étant ledit composant à l'état liquide actif ou diluant neutre. Il comporte un élément central équipé d'une canule (17), deux logements (13, 14) pour les flacons disposés de part et d'autre de cet élément et un conduit agencé pour déboucher par un premier orifice dans le flacon (16) contenant ladite substance active et pour aboutir, par un second orifice, à un embout de transfert de ladite substance médicamenteuse liquide reconstituée. La canule (17), agencée pour mettre en communication les deux flacons lorsqu'ils sont disposés tête-bêche dans les logements (13, 14), est disposée coaxialement par rapport aux deux flacons et comporte une première extrémité qui débouche à l'intérieur du flacon (15) contenant ledit diluant sensiblement à proximité de son embouchure et une seconde extrémité qui débouche dans le flacon (16) contenant la substance active en un point sensiblement central, le volume intérieur de ce flacon étant déterminé de manière qu'il soit supérieur au double du volume de la substance médicamenteuse liquide reconstituée.



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brsil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

DISPOSITIF POUR LA PREPARATION D'UNE SOLUTION MEDICAMENTEUSE RECONSTITUEE A PARTIR DE DEUX COMPOSANTS

- 5 La présente invention concerne un dispositif pour la préparation d'une solution médicamenteuse liquide reconstituée à partir de deux composants dont l'un au moins est à l'état liquide, les deux composants étant initialement contenus respectivement dans deux conteneurs stérilisés indépendants hermétiquement fermés, l'un au moins de ces composants étant une
- 10 substance active et l'autre composant étant ledit composant à l'état liquide actif ou diluant neutre, ce dispositif comportant au moins un élément portant une canule pour mettre en communication les deux conteneurs lorsqu'ils sont disposés tête-bêche, montés sur cet élément, et un conduit agencé pour déboucher par un premier orifice dans ledit conteneur contenant ladite
- 15 substance active et pour aboutir, par un second orifice, à un embout de transfert de ladite substance médicamenteuse liquide reconstituée.

Il est bien connu que de nombreuses substances médicamenteuses destinées à être administrées par injection ou au goutte-à-goutte sont

20 relativement instables en solution et ne peuvent être utilisées qu'à l'état reconstitué immédiatement avant leur usage. Ces solutions sont préparées par un mélange de deux composants de base qui sont l'un une substance active et l'autre un diluant liquide. Ce diluant peut être neutre ou, dans certains cas, il peut également être un composant actif. La substance active

25 peut être un liquide ou un lyophilisat, une poudre, des granulés ou peut présenter tout autre aspect physique. Les composants sont stockés dans des flacons hermétiquement fermés ou dans des ampoules de verre scellées à la flamme, stérilisées et préservées de tout contact avec une autre substance ou l'environnement extérieur.

La méthode la plus classique pour préparer le mélange ou la solution de la substance active dans le diluant, consiste à procéder manuellement. A cet effet, on utilise généralement une seringue à l'aide de laquelle on perfore le bouchon qui obture le flacon du diluant et on prélève ce diluant pour
5 l'introduire après perforation du bouchon, dans le flacon de la substance active. Après agitation de ce flacon pour assurer l'homogénéité de la solution, cette dernière peut être prélevée au moyen de la même seringue ou d'une autre seringue en vue de son utilisation ultérieure. La solution est ensuite soit injectée directement au patient, soit transférée dans une poche de perfusion
10 ou dans tout autre réservoir approprié.

Ces manipulations sont complexes et leur fiabilité est totalement dépendante de la qualification du personnel soignant. Le risque médical en cas d'erreur de manipulation est loin d'être négligeable. En outre, le prélèvement direct de
15 la solution reconstituée dans le flacon qui a servi à effectuer le mélange n'est pas exempt de risque, vu que la perforation des bouchons ou le bris de l'embout en verre d'une ampoule scellée génère des particules qui peuvent, de cas en cas, être injectées dans l'organisme du patient et provoquer des accidents tels que par exemple des embolies.

20 Enfin, le système étant en surpression, le retrait de la seringue peut provoquer des projections contaminantes, à moins d'utiliser une aiguille de seringue de construction spéciale pourvue d'un évent ou d'une soupape bidirectionnelle avec un seuil d'ouverture prédéterminé et, dans certains cas,
25 d'une garde ou d'un système de soupape qui ne s'ouvre que lorsque l'aiguille est connectée à un flacon, à une poche de perfusion ou similaire.

L'aiguille de la seringue utilisée pour effectuer le transfert est une aiguille hypodermique qui devra être changée entre les deux opérations qui
30 consistent l'une à reconstituer la solution et l'autre à injecter cette solution selon les prescriptions définies par les règles d'hygiène médicale.

Dans certains cas, le diluant peut déjà être contenu dans une seringue préremplie qu'il suffit de connecter au flacon de substance active pour effectuer la reconstitution et le transfert du mélange dans la seringue. Si la totalité du mélange n'est pas transférée dans la seringue, il règne une
5 surpression dans le système, surpression qui provoquera des projections contaminantes lors de la séparation de la seringue et du flacon.

Une autre manière d'effectuer le mélange consiste à utiliser un dispositif tel que décrit par le brevet luxembourgeois No. D.34 322 et appelé couramment
10 "set de transfert", qui comporte deux conduits parallèles tenus par une collerette centrale perpendiculaire aux deux conduits. Les deux premières extrémités de ces conduits sont agencées pour être introduites dans un premier flacon contenant par exemple une substance active, et les deux autres extrémités de ce conduit sont agencées pour être introduites dans un
15 second flacon contenant le diluant. Les flacons sont poussés tête-bêche l'un en direction de l'autre jusqu'à ce que leurs cols respectifs soient en appui contre les deux faces de la collerette centrale. Le diluant s'écoule par gravité du flacon qui le contient initialement dans celui qui contient la substance active à travers l'un des deux conduits parallèles, le gaz du flacon contenant
20 la substance active étant évacué à travers le deuxième conduit vers le flacon du diluant.

La solution médicamenteuse parentérale reconstituée à partir des deux composants de base se trouve dans le flacon qui contenait initialement la
25 substance active d'où elle peut être prélevée après retrait du set de transfert, au moyen d'une seringue par aspiration, après perforation du bouchon du flacon au moyen de l'aiguille hypodermique de cette seringue.

Ces opérations sont dangereuses en raison du risque de contamination de
30 l'opérateur par la solution médicamenteuse.

Une des priorités que s'est fixée l'industrie pharmaceutique sous la pression du corps médical et des instances d'homologation, est la mise au point d'un système permettant la préparation extemporanée sans surpression de solutions médicamenteuses parentérales et stériles sans recours à une ou
5 plusieurs seringues pour y faire transiter un composant liquide avant reconstitution, faisant intervenir une ou plusieurs aiguilles hypodermiques. Les conditions imposées par ces instances tendent à interdire les manipulations à risque pour le personnel soignant, étant donné que la solution reconstituée contient des produits à forte activité pharmacologique,
10 notamment des produits anti-cancer, des antibiotiques, des vaccins, des hormones, qui peuvent, le cas échéant, contaminer les médecins ou les infirmières.

Il existe dans le commerce plusieurs systèmes à deux chambres qui
15 contiennent respectivement une substance active et un solvant, les deux composants pouvant être mélangés par suite de l'ouverture d'un bouchon d'obturation qui sépare initialement les deux chambres.

La demande de brevet PCT/CH93/00282 décrit un système à deux chambres
20 qui sont constituées par deux conteneurs distincts dont l'un contient la substance active et l'autre le diluant. Dans cette réalisation le diluant peut être stérilisé par la chaleur puis associé aseptiquement et de manière étanche au conteneur contenant la substance active. Un tel dispositif, s'il est attrayant pour l'utilisateur final, présente l'inconvénient d'être coûteux pour le
25 fabricant et représente un investissement lourd pour l'industrie pharmaceutique.

La plupart des autres systèmes à deux chambres ont l'inconvénient de ne pas permettre une stérilisation thermique du diluant vu qu'il se trouve dans le
30 même appareil que la substance active. De ce fait, le diluant non stérilisé doit être filtré stérilement et produit aseptiquement. Le risque de contamination

bactérienne du diluant filtré stérilement est de un pour mille alors que celui du diluant stérilisé par voie thermique est de un pour un million.

Une autre manière de procéder au transfert d'une solution entre deux flacons
5 consiste à utiliser une aiguille à double pointe équipée ou non d'un filtre, le flacon devant recevoir la solution à transférer étant déjà sous vide. Le système a les inconvénients suivants :

- le flacon de mélange doit être conditionné et obturé sous vide;
- le vide doit être maintenu dans le temps, ce qui est difficile de garantir;
- 10 - l'utilisateur doit tout d'abord coupler le flacon contenant la solution à transférer et ensuite coupler le flacon sous vide,
- si l'utilisateur ne respecte pas ces séquences, il court le risque de perdre le vide et de se trouver dans l'impossibilité de réaliser son mélange;
- 15 - un tel système se substitue au set de transfert en utilisant la gravité;
- lorsque le mélange est réalisé, il faut déconnecter la double aiguille et ponctionner le mélange avec une seringue et une aiguille de manière classique.

20 Ce produit est commercialisé sous le nom "Transfert Devices via Direct Vacuum" par la société Braun Medical Inc. Un autre article de cette société permet de transférer le contenu d'une ampoule dans un flacon sous vide au moyen d'un tube souple connecté à l'ampoule, se terminant par une aiguille avec filtre pour perforer le bouchon du flacon sous vide. Les inconvénients
25 sont les mêmes que ci-dessus.

Le dispositif illustrant l'art antérieur le plus proche est décrit dans le brevet US-2,584,397. Il comporte un support mélangeur rotatif conçu pour permettre de mélanger les contenus respectifs de deux flacons montés sur ce support.

30 Les transferts de l'un des composants de son flacon dans le flacon contenant l'autre composant et du mélange vers une seringue, s'effectuent à travers un

circuit étanche. Le dispositif permet notamment la reconstitution extemporanée d'une solution médicamenteuse et son transfert dans une seringue.

5 Le transfert de la solution reconstituée dans la seringue ne peut cependant pas s'effectuer en toute sécurité. En effet, vu la configuration de l'aiguille à l'intérieur du flacon qui contient la solution reconstituée, la solution peut retourner dans ce flacon, alors qu'elle se trouve dans la chambre de transfert qui communique avec la seringue.

10 Au moment où l'utilisateur exerce une traction sur le piston de la seringue, il génère une dépression dans les deux flacons due à l'écoulement de la solution vers la seringue. Si l'utilisateur relâche la traction sur le piston, la dépression crée un rappel de liquide vers les deux flacons, ce qui a pour effet d'interrompre et de compromettre l'opération de transfert. Il en résulte un
15 risque de dysfonctionnement qui rend ce système inacceptable dans la pratique.

Actuellement l'industrie pharmaceutique continue à utiliser les conteneurs standards pour conditionner à la fois les substances actives et les diluants.
20 La seule voie possible pour résoudre le problème de sécurité du transfert consiste à associer aux flacons un set de transfert qui permet de connecter de manière étanche le flacon contenant la substance active, le flacon contenant le diluant et une seringue de prélèvement de la solution reconstituée, l'ensemble formant un circuit étanche et étant conçu pour
25 assurer la reconstitution extemporanée de la solution et son transfert dans une seringue sans utilisation d'une aiguille hypodermique et sans générer de surpression susceptible de détruire la molécule et/ou de provoquer des contaminations par projections, nébulisations ou pulvérisations.

30 Ce but est atteint par le dispositif selon l'invention caractérisé en ce que ladite canule est disposée coaxialement par rapport aux deux conteneurs montés tête-bêche et comporte une première extrémité qui débouche à

l'intérieur dudit conteneur contenant ledit diluant sensiblement à proximité de son embouchure et une seconde extrémité qui débouche dans ledit conteneur contenant la substance active en un point sensiblement central, et en ce que le volume intérieur de ce conteneur est déterminé de manière qu'il soit
5 supérieur au double du volume de la substance médicamenteuse liquide reconstituée. Ladite seconde extrémité de ladite canule est située dans une zone centrale, définie comme étant l'espace central dudit conteneur contenant la substance active, qui n'est jamais traversée par la surface définissant le niveau supérieur de la substance médicamenteuse reconstituée
10 dans ce conteneur, quelle que soit la position de ce dernier.

Selon une première forme de réalisation avantageuse, au moins ladite seconde extrémité de la canule présente une ouverture biseautée s'étendant sur une hauteur déterminée, et cette hauteur est inférieure à la plus petite
15 dimension de la section la plus petite dudit espace central.

Selon une variante dérivant de la première forme de réalisation, l'une au moins desdites première et seconde extrémités de la canule comporte un organe de retenue en forme de harpon, agencé pour se bloquer contre la
20 face intérieure d'un bouchon d'un conteneur, après la mise en place de ces derniers en position tête-bêche sur le dispositif, ce conteneur au moins étant constitué par un flacon obturé par un bouchon pouvant être percé par ladite seconde extrémité de la canule.

25 Selon une deuxième forme de réalisation avantageuse, le dispositif comporte au moins un élément de support définissant un logement de retenue et de guidage pour au moins ledit conteneur contenant la substance active et recevant ladite seconde extrémité de la canule.

30 Selon une forme de réalisation préférentielle, le dispositif comporte un premier élément de support définissant un premier logement de retenue et de guidage agencé pour recevoir un premier conteneur contenant ledit

composant à l'état liquide, et un second élément de support définissant un second logement de retenue et de guidage agencé pour recevoir un second conteneur contenant ladite substance active.

- 5 Dans le cadre de cette forme de réalisation préférentielle, lesdits premier et second conteneurs sont des flacons ayant un col rétréci obturé par un bouchon en un matériau élastomère, et lesdits premier et second logements comportent respectivement une zone de section rétrécie définissant des épaulements, cette zone de section rétrécie étant conçue pour recevoir le col rétréci des flacons au moment de l'activation du système composé du
10 dispositif et des flacons mis en place dans les logements respectifs, et les épaulements étant agencés pour servir d'appui aux corps de ces flacons.

- Pour permettre le prémontage des flacons, lesdits logements sont pourvus
15 d'au moins un joint d'étanchéité formant une barrière étanche et antibactérienne entre les parois extérieures des conteneurs et les parois intérieures des logements.

- Dans le cas où les flacons sont prémontés, le dispositif comporte un second
20 embout disposé dans l'axe de l'embout de transfert, dans un élément central du corps de ce dispositif, ce second embout étant connecté par des conduits respectifs auxdites zones de section rétrécie desdits logements.

- D'une façon avantageuse le second embout comporte un filtre formant un
25 évent antibactérien.

- D'une façon préférée, l'un au moins desdits logements comporte des moyens pour permettre un prémontage de l'un desdits conteneurs, ces moyens comprenant un élément d'arrêt empêchant une activation accidentelle du
30 système, un bourrelet antibactérien, un élément anti-retour et un élément de blocage empêchant le retrait du conteneur après l'activation.

Selon une autre forme de réalisation du dispositif, lorsque le conteneur contenant le composant liquide est une ampoule de verre scellée à la flamme, la zone de section rétrécie du logement destiné à recevoir ce conteneur comporte une butée avec une rampe destinées à briser un col de
5 cette ampoule pour libérer le liquide qu'elle contient.

Selon un mode de construction avantageux, l'embout de transfert peut être terminé par un cône Luer femelle et agencé pour permettre la connexion d'une seringue ayant un embout Luer mâle.

10

Dans une réalisation particulière l'embout de transfert peut être équipé d'une aiguille agencée pour permettre la connexion avec une poche de perfusion.

Selon une autre construction avantageuse, l'embout de transfert peut contenir
15 une aiguille de seringue agencée pour être connectée à une seringue en vue de l'activation du système et du transfert de la solution reconstituée.

Lorsque le conteneur est une ampoule en verre, le logement comporte un filtre antibactérien agencé pour filtrer le composant liquide avant son transfert
20 à travers la canule dans le flacon contenant la substance active.

Selon une forme de réalisation avantageuse, ledit embout de transfert est agencé pour contenir un réceptacle constitué par une seringue, une cartouche vide ou similaire. Dans ce cas, l'embout est de préférence
25 amovible en vue d'une utilisation en combinaison avec ladite cartouche vide.

Selon une autre forme de réalisation, l'un au moins desdits logements est agencé pour recevoir une ampoule scellée à la flamme.

30 L'invention sera mieux comprise en référence à la description de plusieurs formes de réalisation du dispositif selon l'invention et au dessin annexé dans lequel :

- les figures 1A à 1H représentent une première forme de réalisation du dispositif selon l'invention et les différentes phases de son utilisation, cette réalisation se prêtant au prémontage des flacons,
- 5 - les figures 2A à 2I représentent une variante de réalisation du dispositif de l'invention et des phases d'utilisation de cette construction, cette réalisation se prêtant au prémontage des flacons,
- la figure 3 représente une forme de réalisation dans laquelle les
10 flacons ne sont pas prémontés,
- les figures 4A à 4J représentent une autre forme de réalisation comportant un embout avec une aiguille prémontée,
- 15 - les figures 5A à 5H représentent une variante selon laquelle l'un des flacons est remplacé par une ampoule en verre scellée à la flamme,
- les figures 6A à 6C représentent une forme de réalisation simplifiée dans laquelle les moyens de guidage et de retenue des flacons sont
20 supprimés,
- les figures 7A à 7C représentent une variante de la réalisation selon les figures 6A à 6C,
- 25 - les figures 8A à 8C représentent une variante selon laquelle un logement de maintien et de guidage est prévu pour le flacon contenant la substance active,
- les figures 9A à 9C représentent la position relative du flacon et de
30 l'extrémité de la canule lorsque le flacon est orienté dans diverses positions,

- les figures 10A et 10B représentent une variante destinée au prémontage des flacons, l'étanchéité étant assurée par un joint torique.
- la figure 11 présente une variante du dispositif dans laquelle les
5 logements sont conçus pour recevoir des ampoules scellées à la flamme,
- la figure 12 représente une autre variante du dispositif destiné à recevoir une ampoule et un flacon,
- les figures 13, 14 et 15 représentent les phases d'utilisation du
10 dispositif de la figure 12,
- les figures 16A, 16B, 16C, 16D et 16E représentent une variante du dispositif selon l'invention, dans une utilisation particulière, et
- 15 - les figures 17A, 17B et 17C représentent une utilisation d'un flacon initialement préparé par le dispositif selon les figures 16.

En référence aux figures 1A à 1H, le dispositif 10 pour la préparation d'une solution médicamenteuse reconstituée à partir de deux composants se
20 compose principalement d'un corps 11, de préférence réalisé par moulage en matière thermoplastique comprenant un élément central 12 et deux éléments de support définissant deux logements de retenue et de guidage 13 et 14 disposés de part et d'autre dudit élément central, et destinés à recevoir respectivement deux conteneurs, par exemple deux flacons stérilisés 15 et 16
25 (voir figure 1B) indépendants. Ces deux flacons 15 et 16 sont hermétiquement fermés et contiennent l'un (15) une substance liquide, par exemple un diluant, et l'autre (16) une substance active, par exemple un lyophilisat susceptible d'être dissout par le diluant. Il est à noter que l'un des flacons (par exemple 15) contient toujours une substance liquide, mais que
30 cette substance peut être un composant actif, ou un solvant neutre. La substance dite active contenue par exemple dans le flacon 16 peut être

liquide, pâteuse ou avoir toute autre consistance appropriée pourvu qu'elle puisse se dissoudre dans le liquide de l'autre flacon.

L'élément central 12 porte une canule 17 qui s'étend des deux côtés dans les
5 logements 13 et 14 et un conduit 18 qui débouche dans le logement 14 par
un de ses orifices et dans un embout de transfert 19 par un second orifice.
L'embout de transfert est par exemple équipé d'un capuchon Luer 19a. Les
deux logements 13 et 14 comportent chacun une zone de section rétrécie
13a, 14a qui définissent respectivement avec le reste des parois de ces
10 logements un épaulement 13b, 14b, dont le rôle sera décrit par la suite.
L'élément central 12 comporte également, dans cette réalisation, un second
embout 9, disposé sensiblement dans le prolongement de l'embout de
transfert 19, selon le même axe, cet embout ayant une fonction d'évent
antibactérien et étant équipé à son extrémité d'un filtre 8 approprié. Cet évent
15 communique par deux conduits 9a et 9b respectivement avec les logements
de retenue et de guidage 13 et 14. De ce fait, l'air contenu dans ces
logements et qui est emprisonné dans les logements, plus précisément dans
les têtes de ces logements, lorsque les flacons 15 et 16 sont prémontés, peut
s'échapper. En effet, dans le cas de flacons prémontés, en particulier, les
20 deux logements 13 et 14 sont équipés d'une ceinture intérieure ou de
bourelets 7 qui assurent l'étanchéité et forment une barrière antibactérienne
pour éviter le cheminement de bactéries vers les éléments actifs du dispositif
et vers les têtes des flacons. Ce même objectif justifie également la présence
du filtre 8 sur le second embout 9.

25

Le dispositif de l'invention, représenté dans une forme de réalisation
préférentielle, est illustré par la figure 1C dans sa première phase d'utilisation
ou sa phase de stockage. Il est destiné à être utilisé avec deux flacons tels
que ceux représentés par la figure 1B. Ces flacons 15, 16 sont obturés par
30 des bouchons 20, 21 en élastomère sertis par des capsules en aluminium 22,
23 qui constituent ensemble une barrière hermétique et aseptique. Les deux
flacons sont stérilisés, le flacon 16 par exemple au cours du processus de

lyophilisation de la substance active qu'il contient, et le flacon 15 par un processus thermique tout à fait courant. L'utilisation de ce système à trois éléments commence par une phase d'assemblage des deux flacons 15, 16 et du dispositif 10, qui consiste à mettre en place le flacon 15 du solvant dans le logement 13 du dispositif et le flacon 16 de la substance active dans le logement 14. On remarque que les flacons ne sont introduits dans les logements que jusqu'aux pointes de la canule 17, sans que les bouchons 20 et 21 soient perforés. Dans l'exemple représenté, les flacons sont prémontés et la figure 1C représente une position de stockage d'un système prémonté comprenant le dispositif 10 et les deux conteneurs 15 et 16.

L'étape suivante représentée par la figure 1D consiste à exercer une poussée respectivement P1 et P2 sur les fonds des flacons 15 et 16 pour que les pointes de la canule 17 perforent les bouchons 20 et 21 et que les extrémités de la canule pénètrent respectivement à l'intérieur des flacons 15 et 16. L'air contenu dans les logements 13 et 14 s'échappe par les conduits 9a et 9b et par le filtre évent 8, sous la poussée des flacons qui restent étanches grâce aux ceintures 7 des logements 13 et 14 pendant toute la phase d'activation. Dans cette phase, le système est activé. On notera que cette activation est réalisée lorsque les cols des flacons sont engagés dans les zones de section rétrécie 13a et 14a des logements et que les parois des corps des flacons sont en appui contre les épaulements 13b et 14b définis ci-dessus.

Au cours de l'étape suivante représentée par la figure 1E, une seringue d'aspiration 24 comportant un corps 25, un piston 26, une tige de piston 27 couplée au piston 26 et un embout porte-aiguille 28 agencé pour être adapté à l'embout de transfert 19, est couplée au dispositif 10. Une traction exercée sur la tige de piston 27 provoque une aspiration qui se traduit par une dépression à l'intérieur du flacon 16, l'aspiration de l'air ou du gaz contenu dans le flacon 16 s'effectuant à travers le conduit 18. Grâce à cette dépression, le diluant contenu dans le flacon 15 s'écoule dans le flacon 16 à travers la canule 17. La solution issue du mélange des deux composants se

retrouve dans le flacon 16. Dès que la totalité du diluant s'est écoulée dans le flacon 16, la dépression dans le système s'équilibre à travers la canule 17 et le conduit 18.

- 5 La pointe de la canule 17 qui se trouve à l'intérieur du flacon 16 se trouve au-dessus de la surface de la solution contenue dans ce flacon après l'opération consistant à dissoudre le lyophilisat dans le diluant, cette opération étant appelée phase de reconstitution. En outre, cette pointe occupe une position telle que, quelle que soit la position du flacon, la surface sensiblement plane
10 qui définit le niveau de la solution reste toujours en dessous de cette pointe pour que la solution ne puisse jamais s'écouler à travers la canule 17.

- L'étape suivante, représentée par la figure 1F consiste à recharger les flacons 15 et 16 qui étaient en dépression sous l'action du vide créé par la
15 traction de la tige du piston 27 de la seringue 24, en rétablissant la pression atmosphérique dans ces flacons et en supprimant le vide partiel dans la seringue 24 afin que celle-ci soit capable de recevoir la solution reconstituée. Ce rétablissement de la pression atmosphérique dans le système se fait grâce à la seringue 24 dont on relâche la traction sur la tige du piston 27 qui
20 se fait aspirer par le vide régnant dans les flacons 15 et 16. On peut également aider ce retour de piston pour combler les forces de friction en poussant mécaniquement sur la tige du piston 27. Dès que cette tige du piston a atteint son point de départ avant aspiration, la pression atmosphérique est rétablie dans les flacons 15 et 16, dans la canule 17 et
25 dans le conduit 18.

- Pour prélever la solution, comme le montre la figure 1G, on retourne le dispositif, de telle manière que le flacon 16 se trouve au-dessus du flacon 15. L'embout
30 porte-aiguille 28, et par conséquent la seringue, est ainsi en communication avec l'intérieur du flacon 16 par l'intermédiaire du conduit 18. La solution peut être aspirée par la seringue 24 qui peut prélever jusqu'à la dernière goutte de

liquide étant donné que le conduit 18 débouche à l'intérieur du flacon 15 à ras du bouchon 21. Une légère dépression se produit dans les deux flacons qui restent en communication. De ce fait, lorsque la seringue est détachée de l'embout de transfert 19, aucun liquide ne risque de s'échapper et de contaminer le personnel soignant, vu que les résidus liquides sont réaspirés dans les flacons où règne une dépression. Cette légère dépression existe dès le moment où les premières gouttes de solution sont aspirées dans la seringue. Cette dépression ne peut jamais être importante, car elle s'équilibre automatiquement dans les deux flacons à travers la canule 17. Cela permet à l'utilisateur de ne prélever qu'une petite partie de la solution reconstituée en mesurant précisément cette quantité au moyen de la seringue et de détacher cette seringue du dispositif à n'importe quel stade du prélèvement sans aucun risque de contamination.

Le fait que les deux flacons communiquent entre eux pour équilibrer la dépression par la canule 17 est un avantage très important qui permet l'existence de la dépression sans que celle-ci soit trop importante. En effet, si cette communication entre les deux flacons par la canule 17 n'existait pas, le vide qui serait généré dans le seul flacon 16 lors de l'opération de prélèvement serait très rapidement important et forcerait l'utilisateur à maintenir une traction importante sur la tige du piston 27 avant la séparation, ce qui rendrait l'opération de mesure très difficile. Mais puisque la dépression est faible, celle-ci exerce une force faible sur le piston de la seringue, voisine de la force de friction de ce piston. Il n'est donc pas nécessaire d'exercer une traction importante pour prélever et mesurer une quantité prédéterminée de solution reconstituée. On peut même interrompre cette traction au moment de la séparation, sans risque de perdre la précision de la dose mesurée.

La figure 1H montre le système vide après usage. Le capuchon Luer 19a a été remplacé sur l'embout de transfert 19.

Les figures 2A à 2I illustrent une variante de réalisation selon laquelle le dispositif 10 est pourvu d'une aiguille prémontée 30 agencée pour assurer le transfert de la solution reconstituée dans une poche de transfusion 31 ou similaire. En l'occurrence, l'élément central 12 du dispositif est pourvu d'un embout de transfert 19 relativement long qui se compose d'un support fixe portant l'aiguille 30 et d'une pièce tubulaire amovible 32 assurant étanchéité avec l'aiguille 30, initialement obturée par un capuchon Luer 33. Tous les autres composants du dispositif 10 et notamment les logements 13 et 14 sont, à quelques détails de forme près, identiques à ceux décrits précédemment. De même, les flacons 15 et 16 ont des formes et des fonctions voisines à celles décrites en référence à la figure 1B, bien que les bouchons d'obturation 20 et 21 présentent quelques différences constructives.

La phase de mise en place des flacons ou, dans certains cas, la phase de stockage, représentée par la figure 2C, la phase d'activation de la figure 2D, la phase de reconstitution de la solution médicamenteuse à partir des deux composants, représentée par la figure 2E, la phase d'équilibrage des pressions représentée par la figure 2F, la phase d'aspiration représentée par la figure 2G et la phase de séparation et de neutralisation du système telle que représentée par la figure 2H, sont pratiquement identiques aux phases correspondantes des figures 1C à 1H.

La phase de transfert de la totalité du mélange ou du solde de ce mélange restant après prélèvement d'une certaine quantité au cours de la phase d'aspiration représentée par la figure 2G, dans une poche de transfusion 31 ou similaire s'effectue lorsque l'aiguille 30 est mise à nu suite au retrait de la pièce tubulaire amovible 32. Le transfert se fait grâce à la mise en pression du système par l'exercice d'une pression sur la poche qui transfère de l'air sous pression dans les flacons. Après relâchement de cette poussée sur la poche, la surpression régnant dans le système provoque l'écoulement de la solution dans la poche.

La reconstitution et le transfert de la solution vers la poche de transfusion 31 ou similaire peuvent se faire directement en mettant l'aiguille 30 à nu dès le début et en connectant cette aiguille à la poche 31 avant reconstitution sans passer par les phases 2E, 2F, 2G et 2H qui recourent à une seringue
5 intermédiaire.

Le mélange se fait grâce à la mise en pression du système par l'exercice d'une poussée sur la poche qui transfère de l'air dans les flacons, le flacon de diluant étant dirigé vers le haut. Après relâchement de cette pression sur la
10 poche, il se crée une dépression dans le flacon de reconstitution et le diluant s'écoule par la canule. Le transfert se fait de la même façon que ci-dessus, mais en prenant soin de diriger le flacon contenant la solution reconstituée vers le haut. La construction du système représenté par les figures 2A à 2I présente les avantages suivants :

- 15 - la reconstitution et le transfert peuvent se faire au moyen d'une seringue afin de prélever une petite partie de la solution reconstituée dans la seringue, tel que représenté par la figure 2H et d'injecter cette petite dose en bolus à un patient;
- le reste de la solution peut être transféré dans une poche de perfusion;
- 20 - dans le cas où il n'est pas nécessaire d'injecter une petite dose en bolus, l'utilisation de la seringue est inutile et la totalité du mélange peut être reconstituée grâce à la poche et transférée dans cette poche en circuit fermé.

Cette combinaison de possibilités serait impossible à réaliser s'il existait une
25 pièce mobile du type robinet entre les deux flacons, qui obligerait le transit du solvant avant reconstitution dans une seringue.

La figure 3 représente une variante de réalisation du dispositif tel que le montre la figure 1A. Comme il est destiné à une utilisation sans prémontage,
30 les logements 13 et 14 ne présentent pas de ceinture ou de bourrelets pour former une barrière étanche antibactérienne. Il existe entre les parois des logements et celles des flacons suffisamment de jeu pour permettre à l'air de

s'échapper lors de la mise en place de ces flacons. De ce fait, l'embout 9 avec son filtre évent 8 ont été supprimés puisqu'ils ne se justifient pas dans ce cas. Par ailleurs, toutes les phases d'utilisation postérieures à la mise en place des flacons, sont identiques à celles décrites en référence aux figures 1A à 1H. Les mêmes pièces portent les mêmes références que celles de la figure 1A.

La variante de réalisation représentée par les figures 4A à 4J dérive des formes de réalisation précédentes et les pièces identiques à des composants déjà décrits portent les mêmes numéros de référence. En référence à ces figures, le dispositif 10 comporte comme précédemment un corps 11 avec un élément central 12 et deux éléments de support et de guidage 13 et 14. Etant donné que ce dispositif est destiné au prémontage des deux flacons 15 et 16 illustrés par le figure 4B, les logements 13 et 14 comportent des bourrelets 7 formant à la fois un joint d'étanchéité et une barrière antibactérienne entre les parois intérieures des logements et les parois extérieures des flacons.

Dans cette réalisation, comme dans celle qui est représentée en référence aux figures 2A à 2I, l'élément central 12 du dispositif est pourvu d'un embout de transfert 19 relativement long, de forme sensiblement cylindrique, et qui se termine par un tronçon d'extrémité 40, tronconique agencé pour recevoir un élément porte-aiguille 41, par exemple du type cône Luer, qui porte effectivement une aiguille 42 logée dans l'embout de transfert 19. L'élément porte-aiguille 41 est obturé par un capuchon Luer 19a identique à ceux décrits précédemment. On notera que l'embout de transfert 19 comporte une bague intérieure 43, de préférence en un matériau élastomère, qui assure à la fois le centrage, le maintien en position et l'étanchéité au niveau de cette aiguille, lorsqu'elle est logée, comme le montre précisément la figure 4A à l'intérieur de l'embout de transfert 19.

Comme mentionné précédemment, lorsque le dispositif est destiné au prémontage du flacon, un second embout 9 équipé d'un filtre évent 8 s'avère nécessaire.

- 5 La figure 4C représente le dispositif dans une position initiale, qui est de préférence sa position de stockage, dans laquelle les flacons de la figure 4B sont prémontés dans les logements 13 et 14.

- La figure 4D représente la phase d'activation dans laquelle l'utilisateur a exercé une poussée respectivement P1 sur le flacon 15 contenant le diluant et une poussée P2 sur le flacon 16 contenant la substance active de manière à mettre les deux flacons en communication à travers la canule 17 dont les pointes ont respectivement perforé les bouchons 20 et 21. Le gaz contenu dans les logements 13, 14 s'échappe par les conduits 9a et 9b et par le filtre 8 sous la poussée des flacons qui restent étanches grâce à la ceinture 7.

- Après retrait du capuchon Luer 19a et la connexion d'une seringue 24, pourvue d'un corps 25 d'un piston 26 et d'une tige de piston 27, sur l'élément porte-aiguille à l'extrémité de l'embout de transfert 19 (figure 4E), le transfert du solvant contenu dans le flacon 15 dans le flacon 16 en vue de la reconstitution de la solution médicamenteuse, peut être effectué. Cette opération s'effectue suite à la création d'un vide à l'intérieur du flacon 16 dû à une aspiration de l'air qu'il contient à travers le conduit 18 au moyen de la seringue 24.

- 25 La figure 4F représente l'équilibrage des pressions dans les deux flacons qui communiquent entre eux au moyen de la canule 17.

- La figure 4G représente une phase de prélèvement d'une partie de la solution reconstituée. Pour effectuer ce prélèvement, une partie du mélange est aspirée au moyen de la seringue, le dispositif ayant au préalable été retourné de telle manière que le flacon 16 contenant la solution reconstituée se trouve

en haut et que la solution puisse s'écouler à travers le conduit 18. On notera que l'extrémité de la canule 17 est située sensiblement en une zone centrale du flacon 16 de telle manière qu'aucune partie de cette solution ne puisse s'écouler à travers la canule 17, quelle que soit la position du dispositif et des
5 flacons.

La figure 4H représente une phase au cours de laquelle la seringue 24 est déconnectée du dispositif 10. On notera en particulier qu'au cours de cette déconnexion l'aiguille reste fixée à l'extrémité de la seringue, après avoir été
10 retirée de l'embout de transfert 19. La neutralisation du dispositif 10 s'obtient après la mise en place du capuchon Luer 19a à l'extrémité de l'embout 19.

La figure 4I représente schématiquement le transfert de la solution médicamenteuse reconstituée prélevée au moyen de la seringue 24 dans une
15 poche de perfusion 31.

La figure 4J représente schématiquement le transfert de la solution médicamenteuse prélevée au moyen de la seringue 24 dans un autre conteneur, par exemple un flacon 44.

20 La réalisation selon les figures 5A à 5H correspond sensiblement à celle des figures 1A à 1H dans laquelle le flacon 15 contenant une substance liquide, notamment un diluant a été remplacé par une ampoule en verre scellée à la flamme. En conséquence, le dispositif 10 représenté par la figure 5A est
25 sensiblement identique, du moins en ce qui concerne l'aspect fonctionnel au dispositif représenté par la figure 1A. Toutefois, le logement 13 qui est destiné à recevoir une ampoule 50 (voir figure 5B), présente une construction adaptée à la forme et aux dimensions de cette ampoule. Comme précédemment, le dispositif 10 est destiné à recevoir des conteneurs, en
30 l'occurrence l'ampoule 50 contenant le diluant et le flacon 16 contenant une substance active, à l'état prémontés. De ce fait, les logements 13 et 14 comportent des bourrelets d'étanchéité 7 et l'élément central 12 du dispositif

est équipé de l'embout 9 pourvu du filtre d'évent 8 dont les fonctions ont été décrites précédemment, qui communique uniquement avec le logement 14 par le conduit 9b. On notera que le conduit 9a a été supprimé et que l'extrémité de la canule 17 est interrompue au niveau de la base du logement
5 13, et que cette base du logement comporte un filtre antiparticulaire 6 séparant le logement 13 de la canule 17.

La figure 5C représente la phase de stockage ou la phase initiale d'utilisation du dispositif, ses conteneurs étant prémontés.

10

La figure 5D représente la phase d'activation due à l'exercice d'une poussée P1 sur l'ampoule 50 et d'une poussée P2 sur le flacon 16. A ce propos, il est à noter que pour permettre l'écoulement du diluant contenu dans l'ampoule 50, le col de cette dernière doit être cassé. Cette cassure peut être réalisée
15 avant de monter l'ampoule 50 dans son logement 13, ou même, le contenu de l'ampoule peut être vidé dans le logement 13 pour qu'il repose sur le filtre antiparticulaire 6. La cassure de l'ampoule est de préférence obtenue grâce à l'existence d'une butée 60 disposée à l'intérieur du logement 13, cette butée 60 présentant une rampe 61 qui a pour effet de repousser l'extrémité du col
20 de l'ampoule dont le corps est maintenu fermement à l'intérieur du logement 13, entraînant une fracture de la liaison entre le col et le corps et de ce fait l'ouverture de cette ampoule.

Le filtre antiparticulaire 6 ou de filtration stérilisante qui équipe le fond du
25 logement 13 permet de retenir les particules de verre ou de filtrer stérilement la solution de l'ampoule qui s'écoule à travers ce filtre par le canal 17. Le filtre stérilisant devient un impératif dans le cas où la solution de l'ampoule est déversée manuellement dans le logement 13 qui forme, dans ce cas, un réceptacle de filtration.

30

La phase de reconstitution représentée par la figure 5E s'effectue comme précédemment au moyen d'une seringue 24.

La phase 5F représente l'équilibrage des pressions à l'intérieur du système. On remarquera qu'un volume mort de diluant reste prisonnier à l'intérieur du col de l'ampoule. Il conviendra bien entendu de tenir compte de ce volume mort lors du dosage de la quantité de solvant initialement contenu dans l'ampoule. La phase de transfert de la solution médicamenteuse reconstituée est représentée par la figure 5G. Elle s'effectue par aspiration au moyen de la seringue 24. On notera que le volume mort, initialement présent dans le col de l'ampoule, retombe au fond de cette ampoule lors du retournement du système et ne peut pas se mélanger à la solution reconstituée.

La phase finale de neutralisation du système, représentée par la figure 5H, est obtenue par la remise en place du capuchon Luer 19a sur l'embout 19.

Dans toutes les formes de réalisation décrites ci-dessus, le dispositif est pourvu des logements 13 et 14 destinés à recevoir les deux flacons 15 et 16 ou l'ampoule 50 et le flacon 16. Ces logements ont essentiellement deux fonctions, à savoir assurer le guidage des conteneurs lors de leur mise en place et pendant l'activation, et assurer leur maintien pendant le stockage pour des systèmes prémontés, ou pendant les autres phases de l'utilisation.

Il se trouve que la présence des logements constitue une solution de confort, mais non une nécessité absolue pour que le dispositif soit opérationnel. En effet, un dispositif tel que représenté par les figures 6A à 6C associé à deux flacons 15 et 16 obturés par des bouchons 20 et 21 peut également atteindre l'objectif fixé par la présente invention.

Le dispositif 10 représenté par la figure 6A est constitué d'un élément unique 112 en matière synthétique qui porte une canule 17 et un conduit 18 qui débouche dans un embout de transfert 19 fermé pendant le stockage par un capuchon Luer 19a. Deux éléments de support 70, 71 conçus comme deux disques transversaux par rapport à l'axe de la canule 17, sont disposés de

part et d'autre de l'embout de transfert 19 et servent d'appui aux deux flacons dans les phases d'utilisation.

L'utilisation commence par une phase d'activation, représentée par la figure 6C, qui commence par une mise en place des flacons 15, 16 de la figure 6B d'une manière centrée sur les éléments de support 70, 71 suite au percement des bouchons 20 et 21 au moyen des pointes de la canule 17. Les autres phases d'utilisation sont similaires à celles déjà décrites.

10 Un tel système peut présenter des défauts si quelques précautions ne sont pas prises au départ et en cours d'utilisation. Il est nécessaire de bien centrer les pointes de la canule au moment de la mise en place des flacons. Il est également nécessaire de maintenir les flacons en cours d'utilisation, notamment pour éviter un retrait accidentel des pointes de la canule hors des
15 bouchons.

Pour éviter partiellement ces inconvénients, il est possible d'associer à la canule des organes de retenue empêchant un retrait des flacons, après leur mise en place. Un tel dispositif est représenté par l'ensemble des figures 7A à
20 7C.

Le dispositif 10 présente les mêmes composants que celui de la figure 6A, mais les deux pointes de la canule 17 comportent chacune un organe de retenue 80, respectivement 81, en forme de harpon comme le montre la
25 figure 7A. Ce dispositif est agencé pour coopérer avec deux flacons 15 et 16 (figure 7B), identiques à ceux décrits précédemment.

L'activation représentée par la figure 7C se fait comme dans l'exemple de réalisation de la figure 6C. Les organes de retenue 80 et 81 en forme de
30 harpons se bloquent contre les faces internes des bouchons 20 et 21 et empêchent de ce fait un retrait accidentel des flacons par rapport aux pointes de la canule 17

Dans les deux constructions selon les figures 6 et 7, le dispositif et la canule sont réalisés d'une pièce en une matière synthétique injectée.

- 5 Une autre forme de réalisation est représentée par les figures 8A à 8C. Cette variante est une solution mixte entre le système prémonté et le système à monter par l'utilisateur final. Dans cette construction, le dispositif 10 comporte un corps 11 avec un élément central 12 qui porte la canule 17 et un élément de support formant un logement 14 dans lequel est prémonté un flacon 16
- 10 contenant la substance active. On notera que ce flacon est obturé par le bouchon 20 qui est recouvert d'un capuchon 20a en matière plastique, par exemple un matériau ayant une certaine souplesse et capable d'assurer l'étanchéité avec le bourrelet intérieur prévu à cet effet. Une des pointes de la canule 17 comporte un organe de retenue 80 en forme de harpon. Le flacon
- 15 16 étant prémonté, une étanchéité et une barrière bactérienne doivent être prévues dans le logement 14. A cet effet, le logement 14 comporte un élément d'arrêt 90 en forme de butée discontinue, qui empêche une activation accidentelle du système, un bourrelet antibactérien 81 qui constitue ladite barrière antibactérienne, un élément anti-retour 92 en forme de taquets
- 20 discontinus qui empêche un retrait accidentel du flacon 16 hors du logement 14 et enfin un élément de blocage 93 en forme de butée discontinue qui empêche le déplacement du flacon 16 par rapport au logement, après la mise en place de ce flacon en position activée (voir figure 8C)
- 25 L'autre pointe de la canule 17 est, dans la position de stockage du système représentée par la figure 8A, masquée par un capuchon 94, assurant l'étanchéité et formant une barrière antibactérienne avec la canule 17, qui devra être retiré pour permettre la mise en place du flacon 15.
- 30 Les phases d'utilisation sont sensiblement les mêmes que celles déjà décrites.

Cette dernière variante peut présenter un intérêt pour les industriels du fait qu'il est très aisé d'assembler le dispositif de transfert et le flacon contenant la substance active puis de procéder au contrôle final et à l'étiquetage sans devoir combiner des flacons provenant de lignes de production différentes.

- 5 En particulier, le diluant peut être autoclavé, contrôlé et étiqueté selon des méthodes et sur des équipements classiques.

- En outre, dans cette réalisation, le guidage du flacon contenant la substance active, pour lequel la pointe de la canule est la plus longue, est assuré, ce qui
10 est particulièrement avantageux du fait que l'extrémité de la canule doit se positionner de manière centrale.

- Diverses variantes peuvent encore être imaginées. Par exemple, dans les systèmes prémontés, l'étanchéité entre les logements et les flacons peut
15 également être obtenue par un joint torique rapporté au niveau du col et du flacon.

- En ce qui concerne le flacon contenant la substance active, il est indispensable que ses dimensions soient déterminées de telle manière que
20 quelle que soit sa position, la solution reconstituée ne puisse jamais pénétrer dans la canule disposée de façon centrale.

- Cette condition est illustrée par les figures 9A, 9B et 9C qui montrent le flacon 16 dans trois positions différentes. Lorsque l'on tourne le flacon dans tous les
25 sens, la surface de la solution reste toujours tangente à un espace central 100 qui entoure l'extrémité de la canule, et qui n'est jamais traversé par la surface 101 définissant le niveau du liquide. En fait, le volume intérieur du flacon 16 est supérieur au double du volume du mélange reconstitué. On notera en outre que le conduit 18 se présente sous la forme d'un passage
30 annulaire ménagé tout autour de l'aiguille 17, ce qui facilite l'écoulement de la solution reconstituée.

La variante de réalisation selon les figures 10A et 10B correspond à un système prémonté comportant le dispositif 10 déjà décrit et les logements 13 et 14 destinés à recevoir respectivement les flacons 15 et 16. Comme ces flacons sont prémontés, il est nécessaire de prévoir une barrière
5 antibactérienne entre les parois intérieures des logements et les parois extérieures des flacons. Cette barrière est réalisée au moyen d'un joint torique 110 qui est logé à la base du col des flacons. Dans la position de stockage représentée par la figure 10A, le joint torique 110 est comprimé en raison d'un rétrécissement de diamètre intérieur des logements dans une
10 zone 111 délimitée par deux bourrelets 113 et 114. L'étanchéité et la protection antibactérienne sont assurées dans cette zone qui est suivie par une zone 115 dans laquelle le diamètre est plus grand, ce qui permet d'évacuer l'air contenu à l'intérieur des logements au cours de la phase d'activation. Un bourrelet 116 anti-retour assure le blocage en position des
15 flacons après l'activation du système.

Grâce à ces différences de diamètres intérieurs des logements et la présence du joint torique 110, il est possible de supprimer l'embout 9 avec son filtre évent 8, l'évacuation de l'air pouvant se faire grâce à du jeu entre les parois
20 des flacons et les logements, et la garantie de l'étanchéité dans certaines zones.

La figure 11 représente une variante selon laquelle le dispositif 10 est pourvu de deux logements 13 et 14 destinés respectivement à recevoir deux
25 ampoules 150 et 160 scellées à la flamme. L'ampoule 150 contient un solvant et l'ampoule 160 contient une substance solide, par exemple un lyophilisant. Une seringue 170 est déjà montée sur le dispositif, l'embout de transfert 19 étant conçu de manière appropriée. La mise en place des ampoules s'effectue après rupture de leur col rétréci, d'une manière connue en soi. On
30 notera que le conduit intérieur 171 qui remplace l'aiguille 17 de la réalisation selon les figures 1, n'est pas biseauté et est réalisé d'une pièce avec

l'ensemble du dispositif 10. Sa fabrication est de ce fait particulièrement économique.

La figure 12 illustre une variante mixte dans laquelle le dispositif 10 est
5 pourvu de logements 13 et 14 conçus pour recevoir respectivement une
ampoule 150 contenant le solvant et un flacon 16 contenant la substance
active solide. Comme dans la réalisation précédente, la seringue 170 est
prémontée. L'aiguille 17 est double. Ses pointes sont fermées et comportent
des ouvertures radiales 171 et 172.

10

La figure 13 illustre la variante de la figure 12 lorsque le flacon 16 et
l'ampoule 150 sont en place dans leurs logements.

La figure 14 illustre la phase de mélange du dispositif tel que représenté par
15 les figures 12 et 13. La solution reconstituée se trouve dans le flacon 16,
l'ampoule 150 étant vidée de son contenu.

Comme le montre la figure 15, après un retournement du dispositif 10, le
flacon 16 contenant la solution reconstituée se retrouve renversée au-dessus
20 du conduit d'écoulement qui assure la communication avec la seringue 170.
Une traction sur la tige du piston de cette seringue permet d'aspirer la
solution.

Les figures 16A, 16B, 16C, 16D et 16E illustrent les phases d'utilisation d'une
25 variante de réalisation du dispositif selon l'invention. Le dispositif 10 est
conçu pour recevoir dans ses deux logements 13, 14 une ampoule 150
scellée à la flamme et contenant le solvant et un flacon 16 contenant la
substance active solide. Par ailleurs, le dispositif est associé à une cartouche
vide 200, qui est en attente. Il est obturé à son extrémité distale par un
30 bouchon 201 serti.

La figure 16B montre le dispositif 10 lorsque le flacon 16 et l'ampoule 150 sont en place.

5 La figure 16C montre le dispositif 10 après le mélange. Une traction représentée par la flèche T montre le déplacement du flacon vide 200 qui crée la dépression permettant au solvant de s'écouler dans le flacon.

10 Après un retournement du dispositif 10, illustré par la flèche R, le gaz détendu résultant de la traction T (voir figure 16C) provenant de la cartouche vide 200, du flacon 16 et de l'ampoule 150, peut s'écouler dans le flacon 16 et dans l'ampoule 150 par une poussée ou une aspiration de gaz, telle qu'illustrée par la flèche T'. La cartouche vide 200 se retrouve dans la position initiale de la figure 16B, ce qui a pour effet de rétablir la pression atmosphérique équilibrée uniformément dans le flacon 16 et l'ampoule 150.

15 Comme le montre la figure 16E, une traction représentée par la flèche T assure le transfert de la solution dans la cartouche 200. Ce flacon est obturé à son extrémité distale par le bouchon serti 201 et à son extrémité proximale par un piston-vanne 202 qui était initialement lié à une tige de transfert 203
20 solidaire du dispositif 10.

25 Les figures 17A, 17B et 17C illustrent les trois phases d'utilisation du flacon 200 préparé comme décrit par les figures 16, en combinaison avec un système de dosage et de propulsion mécanique 210, en vue d'une injection de doses prédéterminées. On notera que dans la réalisation selon les figures 16 et 17, l'embout de transfert 19 du dispositif 10 est amovible et agencé pour se détacher et accompagner la cartouche 200 en vue d'utilisation ultérieure.

REVENDECATIONS

1. Dispositif pour la préparation d'une solution médicamenteuse liquide reconstituée à partir de deux composants dont l'un au moins est à l'état liquide, les deux composants étant initialement contenus respectivement dans deux conteneurs stérilisés indépendants hermétiquement fermés, l'un au moins de ces composants étant une substance active et l'autre composant étant ledit composant à l'état liquide actif ou diluant neutre, ce dispositif comportant au moins un élément (12, 112) portant une canule (17) pour mettre en communication les deux conteneurs lorsqu'ils sont disposés tête-bêche, montés sur ce corps, et un conduit (18) agencé pour déboucher par un premier orifice dans ledit conteneur contenant ladite substance active et pour aboutir, par un second orifice, à un embout de transfert (19) de ladite substance médicamenteuse liquide reconstituée, caractérisé en ce que ladite canule est disposée coaxialement par rapport aux deux conteneurs montés tête-bêche et comporte une première extrémité qui débouche à l'intérieur dudit conteneur contenant ledit diluant sensiblement à proximité de son embouchure et une seconde extrémité qui débouche dans ledit conteneur contenant la substance active en un point sensiblement central, en ce que le volume intérieur de ce conteneur est déterminé de manière qu'il soit supérieur au double du volume de la substance médicamenteuse liquide reconstituée, et en ce que ladite seconde extrémité de ladite canule (17) est située dans une zone centrale, définie comme étant l'espace central (100) dudit conteneur (16) contenant la substance active, qui n'est jamais traversé par la surface (101) définissant le niveau supérieur de la substance médicamenteuse reconstituée dans ce conteneur, quelle que soit la position de ce dernier.
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'au moins ladite seconde extrémité de la canule (17) présente une ouverture biseautée s'étendant sur une hauteur déterminée, et en ce que cette hauteur est

inférieure à la plus petite dimension de la section la plus petite dudit espace central (100).

3. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'une au moins
5 desdites première et seconde extrémités de la canule (17) comporte un organe de retenue (80 et/ou 81) en forme de harpon, agencé pour se bloquer contre la face intérieure d'un bouchon (20 et/ou 21) d'un conteneur (15 et/ou 16), après la mise en place de ces derniers en position tête-bêche sur le dispositif (10), ce conteneur au moins étant constitué par un flacon obturé par
10 un bouchon pouvant être percé par ladite seconde extrémité de la canule (17).
4. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte au moins un élément de support définissant un logement de retenue et de
15 guidage (14) pour au moins ledit conteneur (16) contenant la substance active et recevant ladite seconde extrémité de la canule (17).
5. Dispositif selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il comporte un premier élément de support définissant un premier logement de retenue et de
20 guidage (13) agencé pour recevoir un premier conteneur (15, 50) contenant ledit composant à l'état liquide, et un second élément de support définissant un second logement de retenue et de guidage (14) agencé pour recevoir un second conteneur (16) contenant ladite substance active.
- 25 6. Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que lesdits premier et second conteneurs sont des flacons (15, 16) ayant un col rétréci obturé par respectivement par un bouchon (20, 21) en un matériau élastomère, et en ce que lesdits premier et second logements (13, 14) comportent respectivement une zone de section rétrécie (13a, 14a) définissant des épaulements (13b,
30 14b), cette zone de section rétrécie étant conçue pour recevoir le cols rétréci des flacons (15, 16) au moment de l'activation du système composé du

dispositif et des flacons mis en place dans les logements respectifs, et les épaulements étant agencés pour servir d'appui aux corps de ces flacons.

7. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que lesdits logements
5 (13, 14) sont pourvus d'au moins un joint d'étanchéité (7) formant une barrière étanche et antibactérienne entre les parois extérieures des conteneurs (15, 16) et les parois intérieures des logements (13, 14).

8. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte un
10 second embout (9) disposé dans l'axe de l'embout de transfert (19), dans l'élément central (12) du corps (11) de ce dispositif (10), ce second embout étant connecté par des conduits respectifs (9a, 9b) auxdites zones de section rétrécie (13a, 14a) desdits logements (13, 14).

15 9. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que le second embout (9) comporte un filtre (8) formant un évent antibactérien.

10. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'un (14) au
moins desdits logements (13, 14) comporte des moyens pour permettre un
20 prémontage de l'un (16) desdits conteneurs (15, 16), ces moyens comprenant un élément d'arrêt (90) empêchant une activation accidentelle du système, un bourrelet antibactérien (91), un élément anti-retour (92) et un élément de blocage (93) empêchant le retrait du conteneur après l'activation.

25 11. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que le conteneur contenant le composant liquide est une ampoule de verre (50) scellée à la flamme, et en ce que la zone de section rétrécie (13a) du logement (13) destiné à recevoir ce conteneur, comporte une butée (60) avec une rampe (61) destinées à briser un col de cette ampoule pour libérer le liquide qu'elle
30 contient.

12. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'embout de transfert (19) est terminé par un cône Luer femelle et agencé pour permettre la connexion d'une seringue (24) ayant un embout Luer mâle.
- 5 13. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'embout de transfert (19) est équipé d'une aiguille (30) agencée pour permettre la connexion avec une poche de perfusion (31).
- 10 14. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'embout de transfert (19) contient une aiguille de seringue (42) agencée pour être connectée à une seringue (24) en vue de l'activation du système et du transfert de la solution reconstituée.
- 15 15. Dispositif selon la revendication 11, caractérisé en ce que le logement (13) comporte un filtre (6) antibactérien agencé pour filtrer le composant liquide avant son transfert à travers la canule (17) dans le flacon contenant la substance active.
- 20 16. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit embout de transfert (19) est agencé pour contenir un réceptacle, constitué par une seringue (170), une cartouche vide (200) ou similaire.
- 25 17. Dispositif selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'embout de transfert (19) est amovible en vue d'une utilisation ultérieure avec ladite cartouche vide (200).
18. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que au moins un desdits logements (13, 14) est agencé pour recevoir une ampoule (150, 160) scellée à la flamme.

1/27

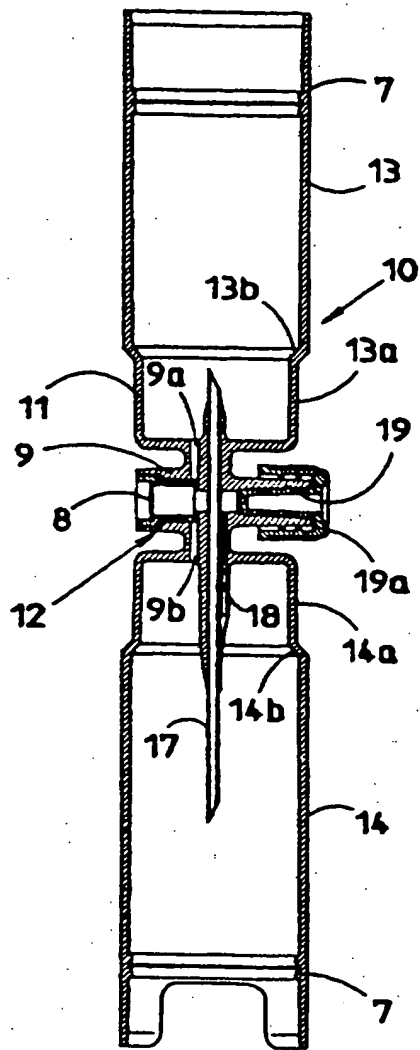


Fig. 1A

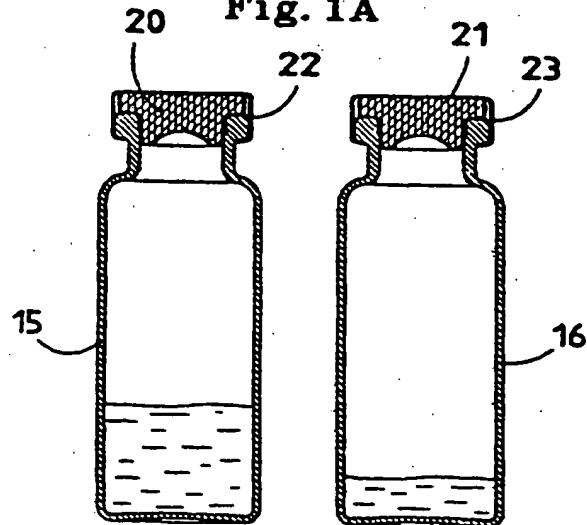


Fig. 1B

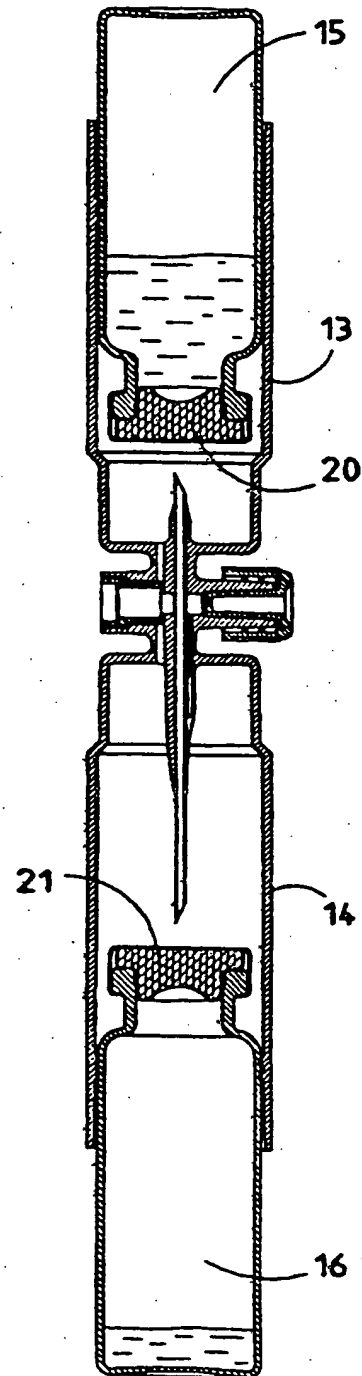


Fig. 1C

2/27

Fig. 1H

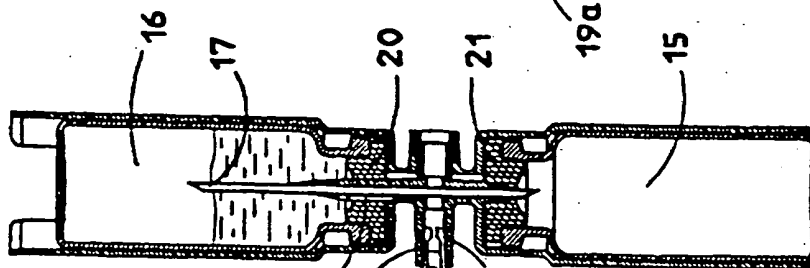


Fig. 1G

Fig. 1F

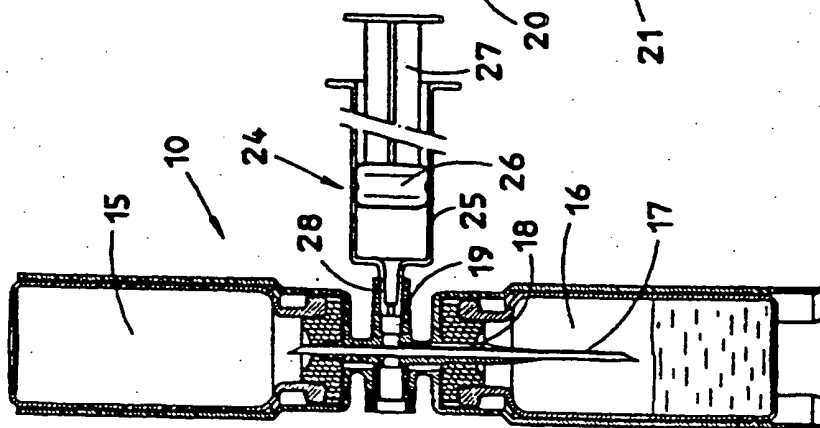
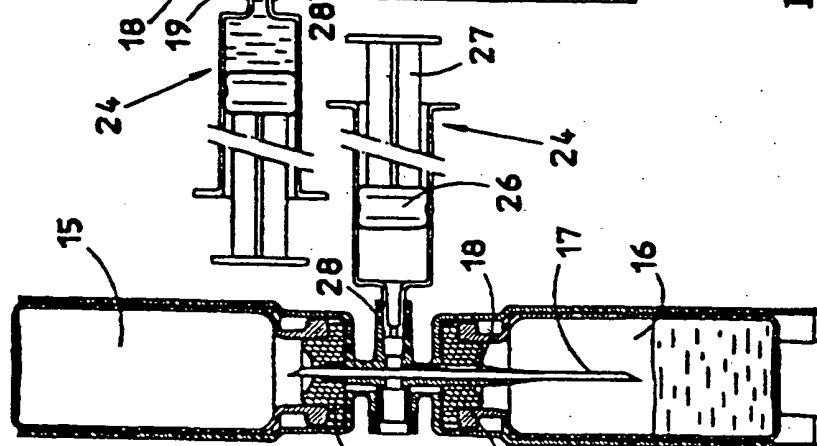
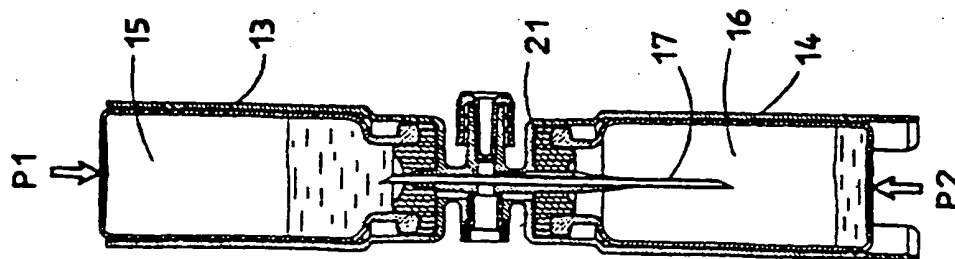


Fig. 1E

Fig. 1D



3/27

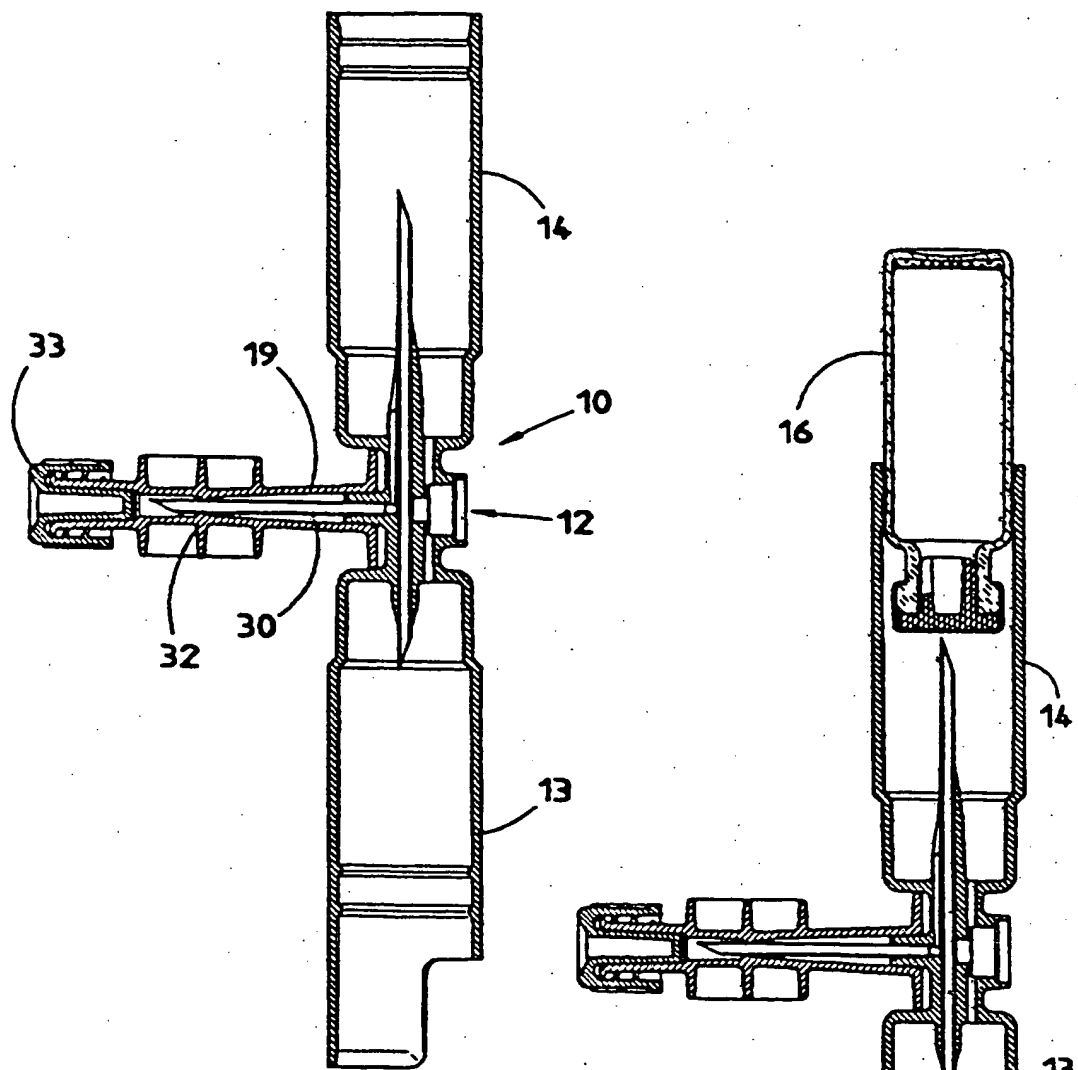


Fig. 2A

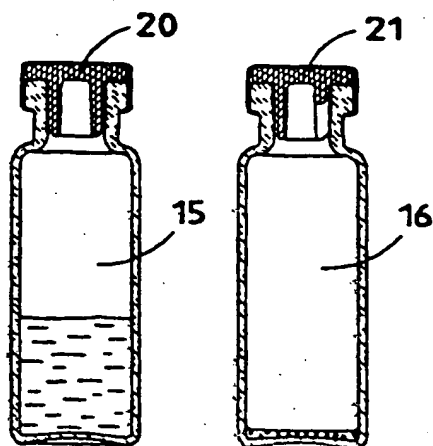


Fig. 2B

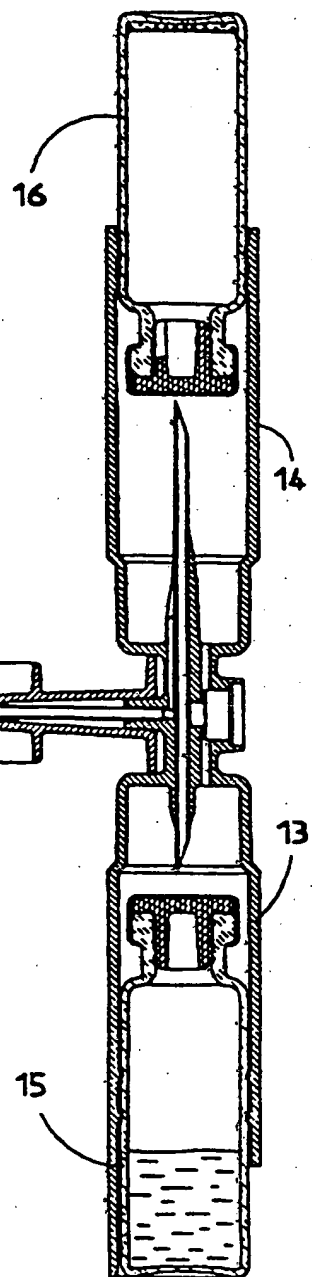


Fig. 2C

4/27

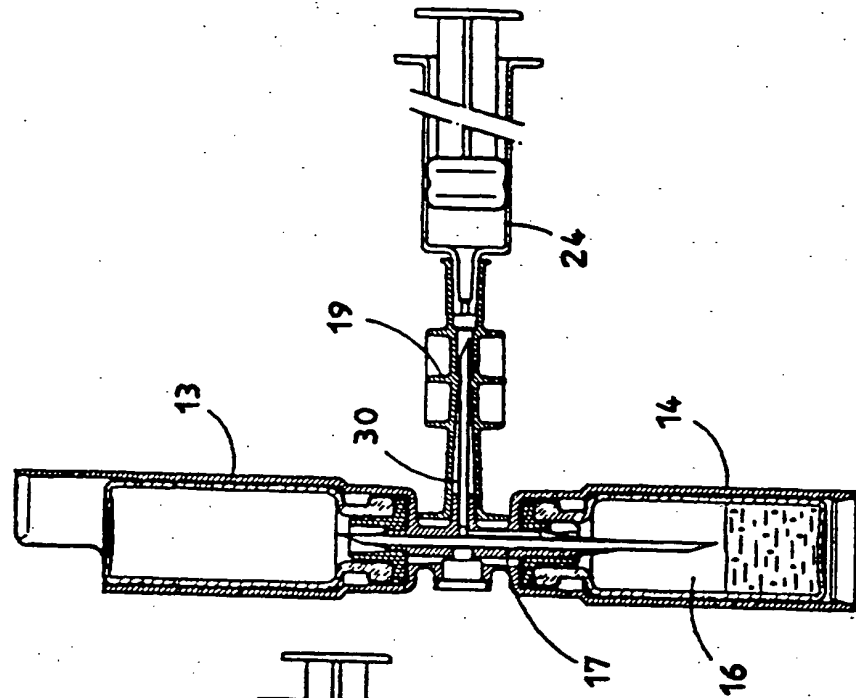


Fig. 2F

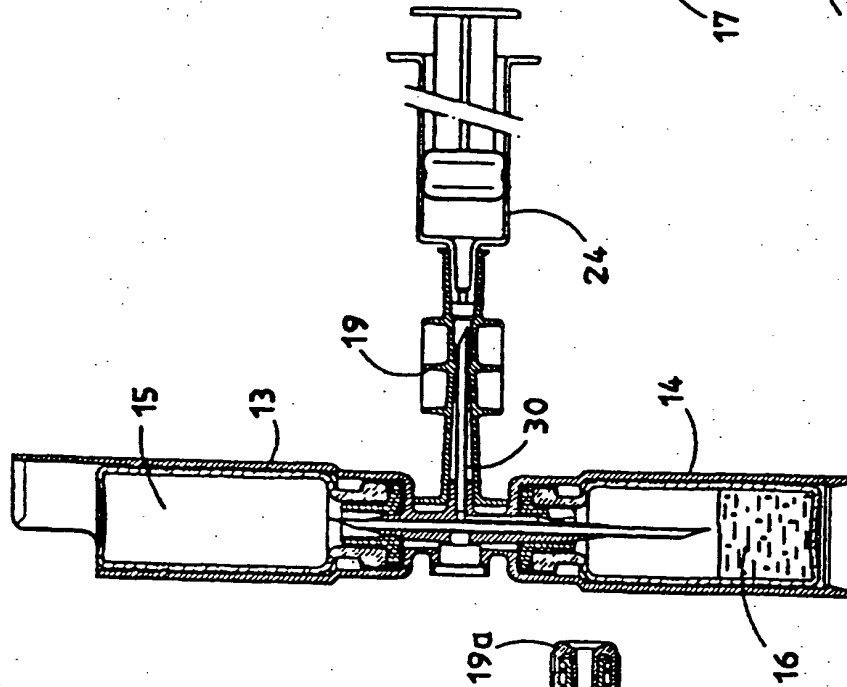


Fig. 2E

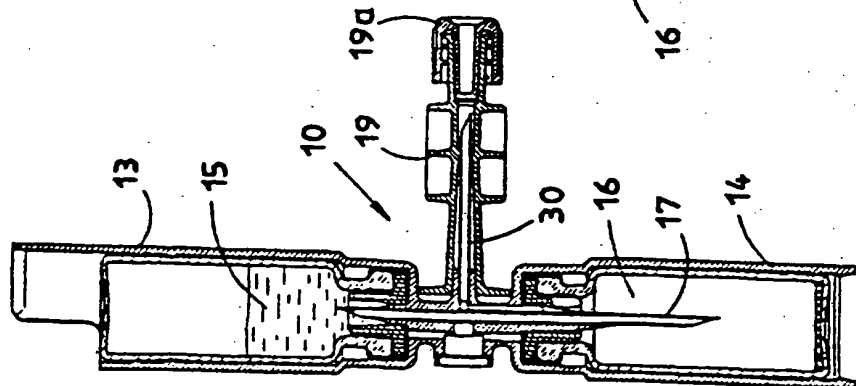
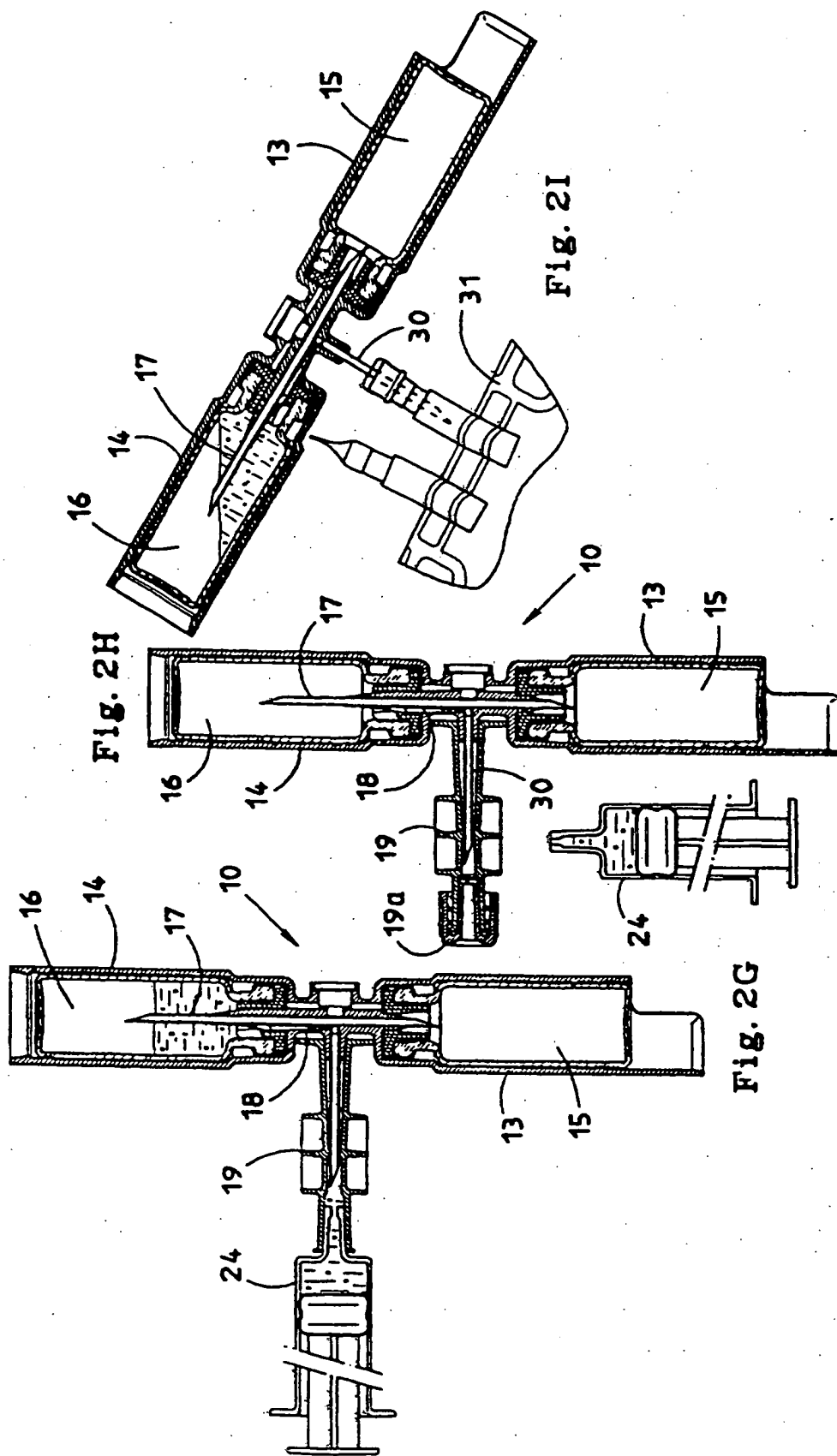


Fig. 2D

5/27



6/27

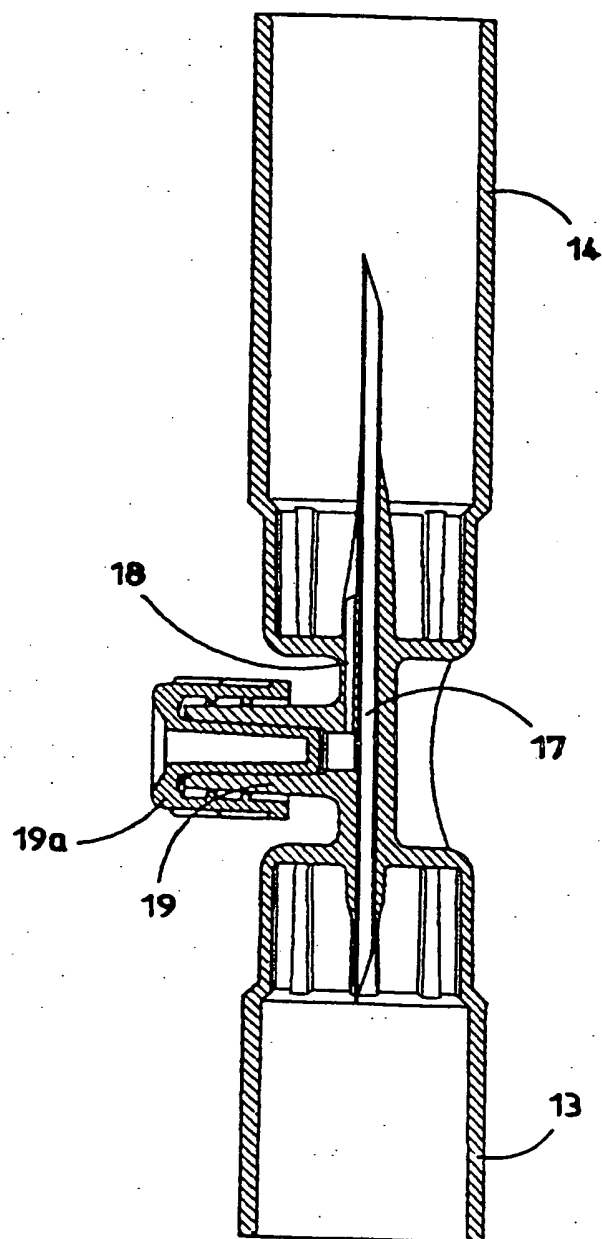


Fig. 3

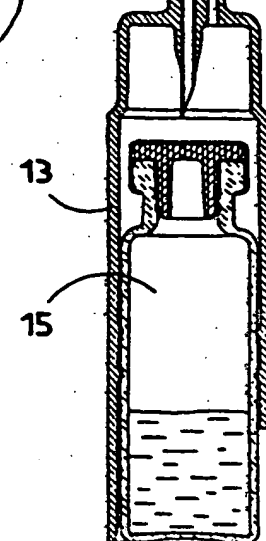
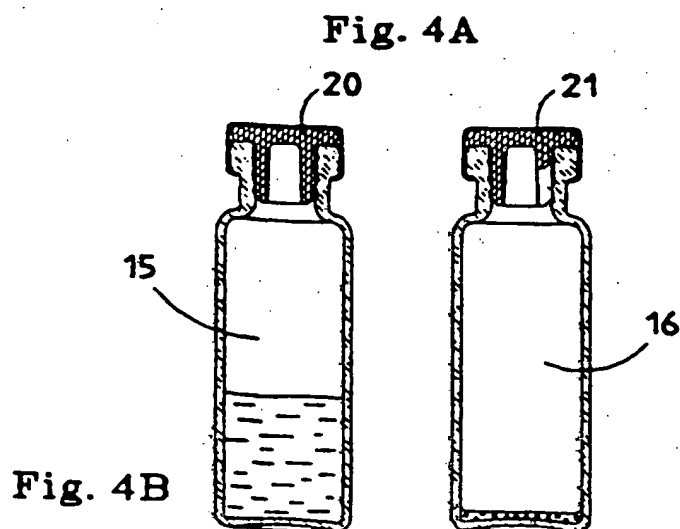
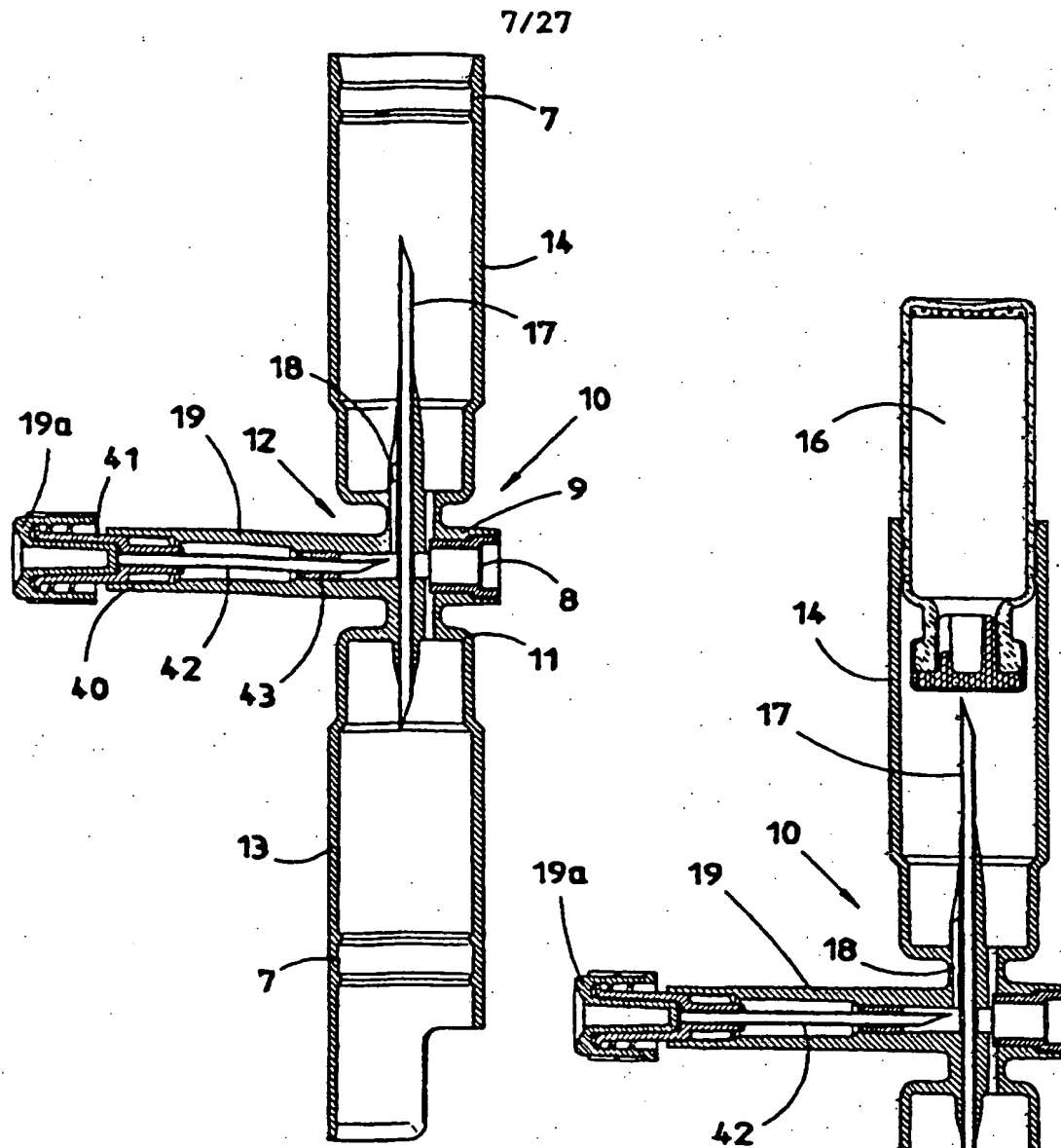


Fig. 4F

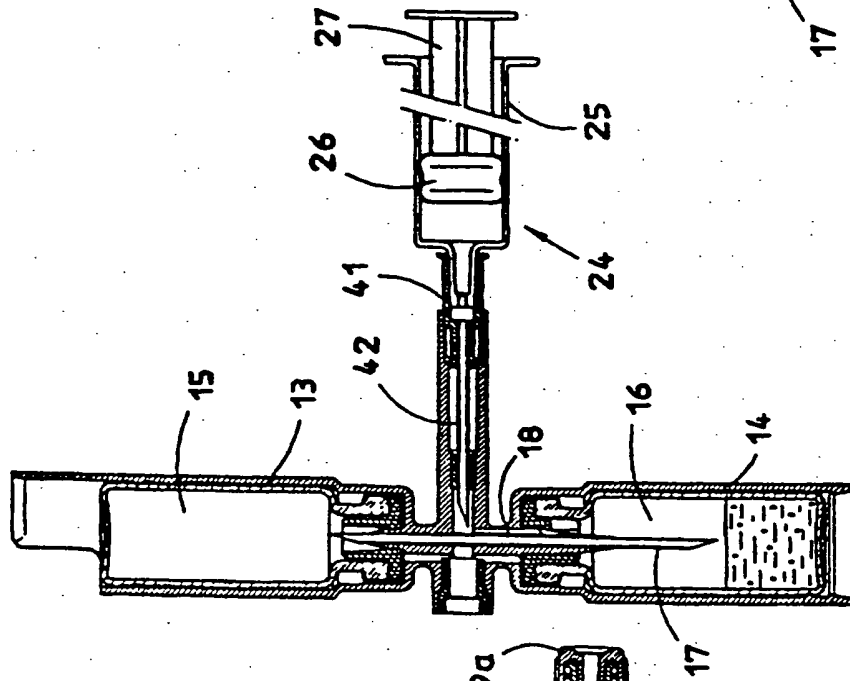
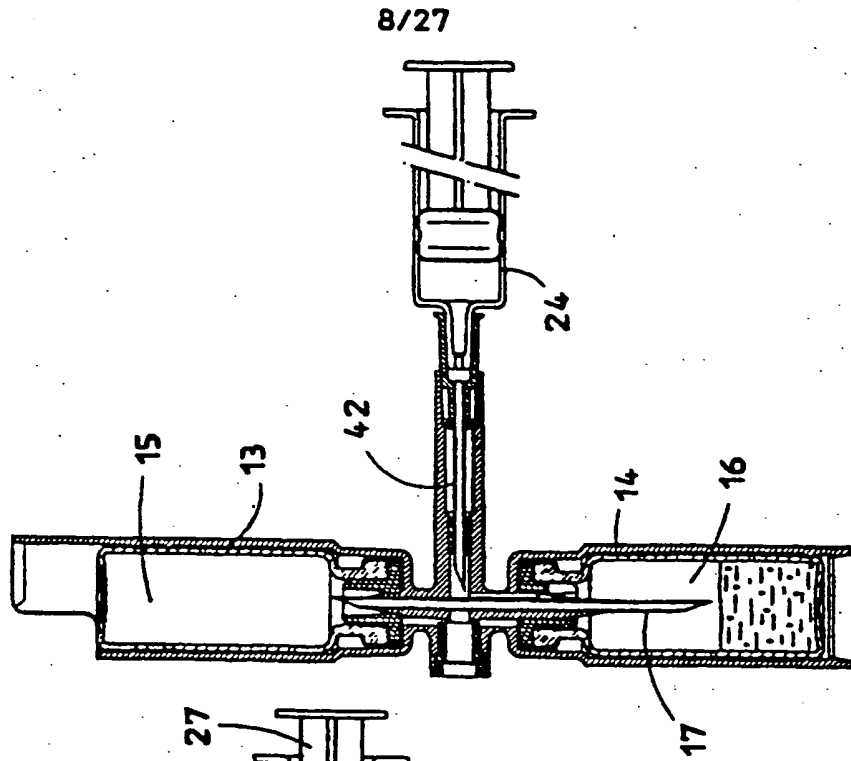
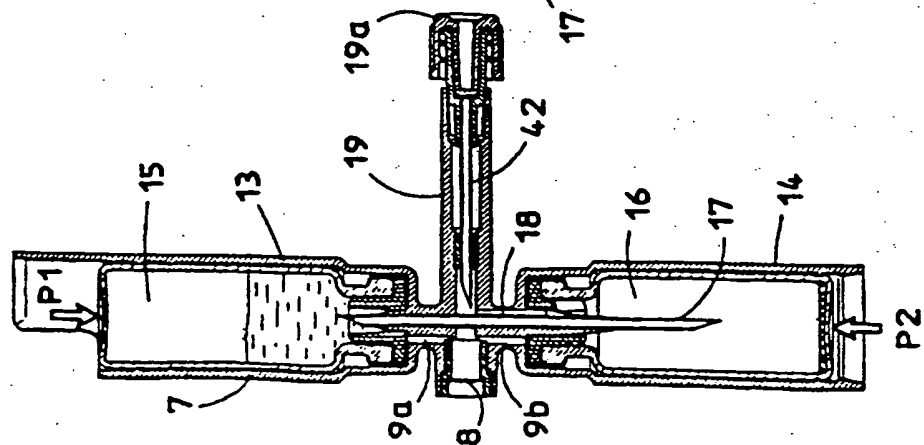


Fig. 4E

Fig. 4D



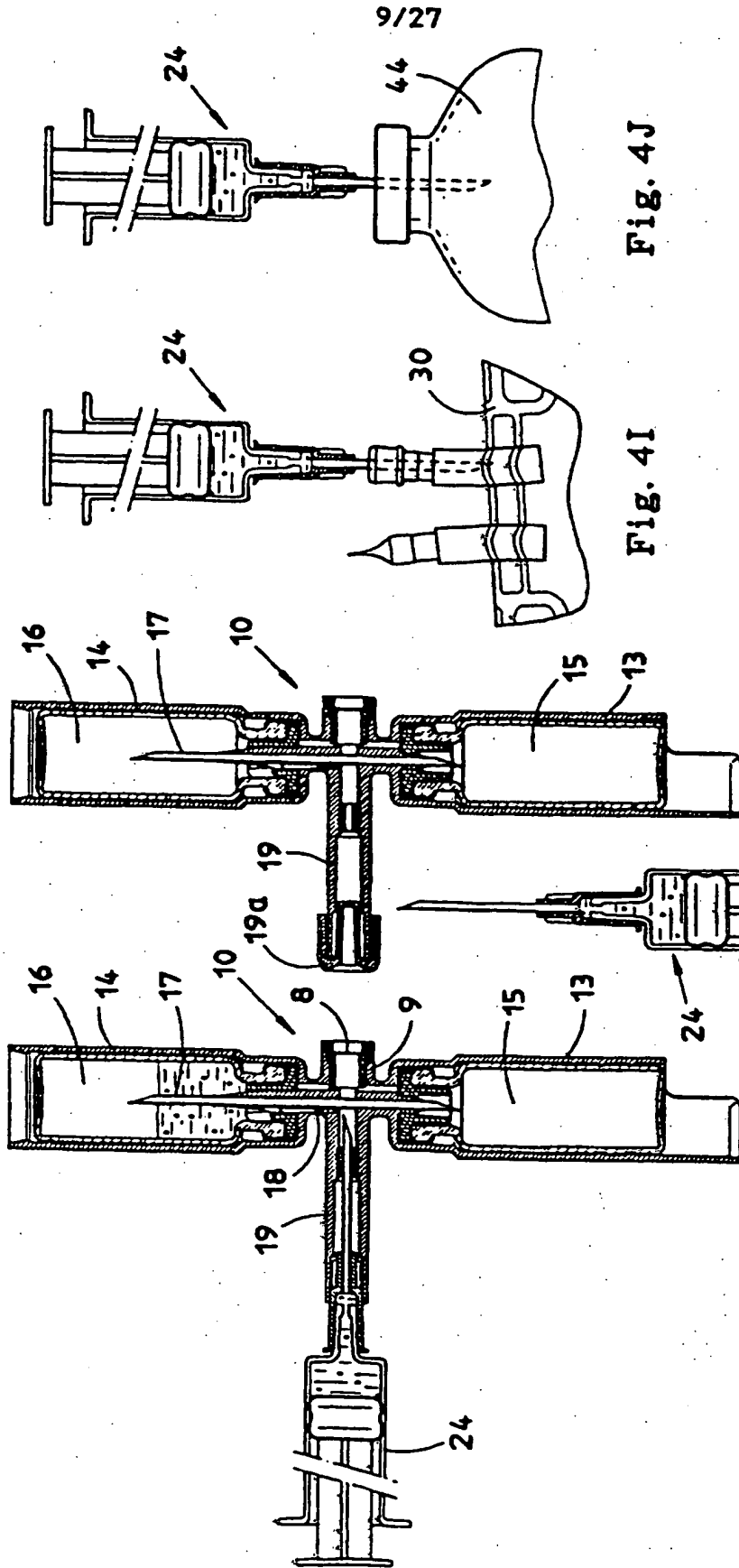


Fig. 4J

Fig. 4I

Fig. 4H

Fig. 4G

10/27

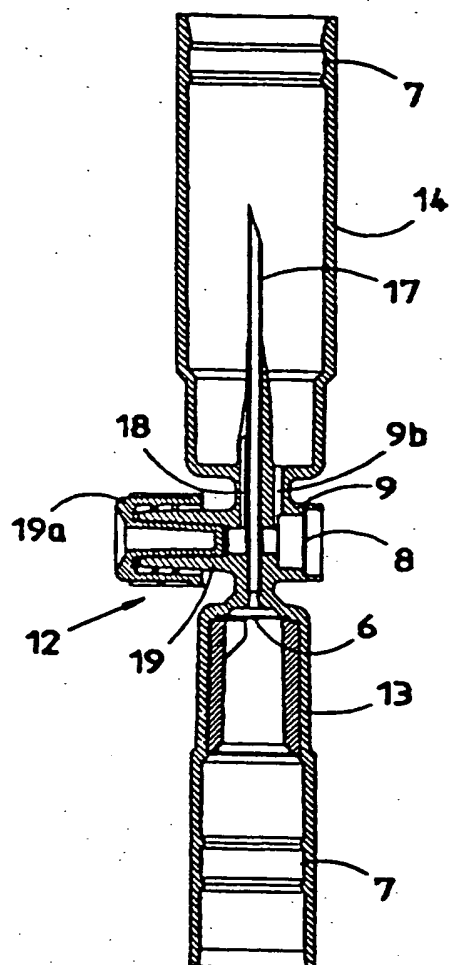


Fig. 5A

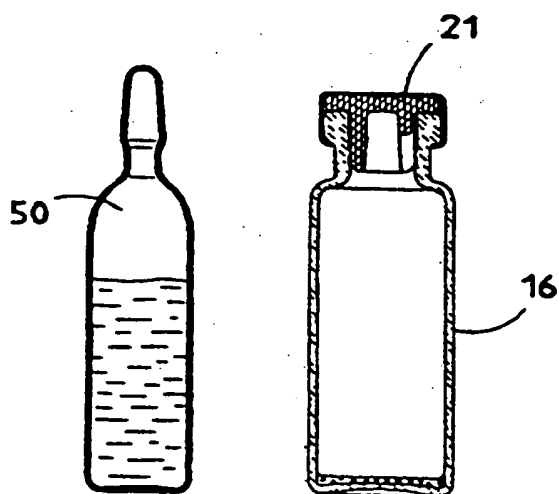


Fig. 5B

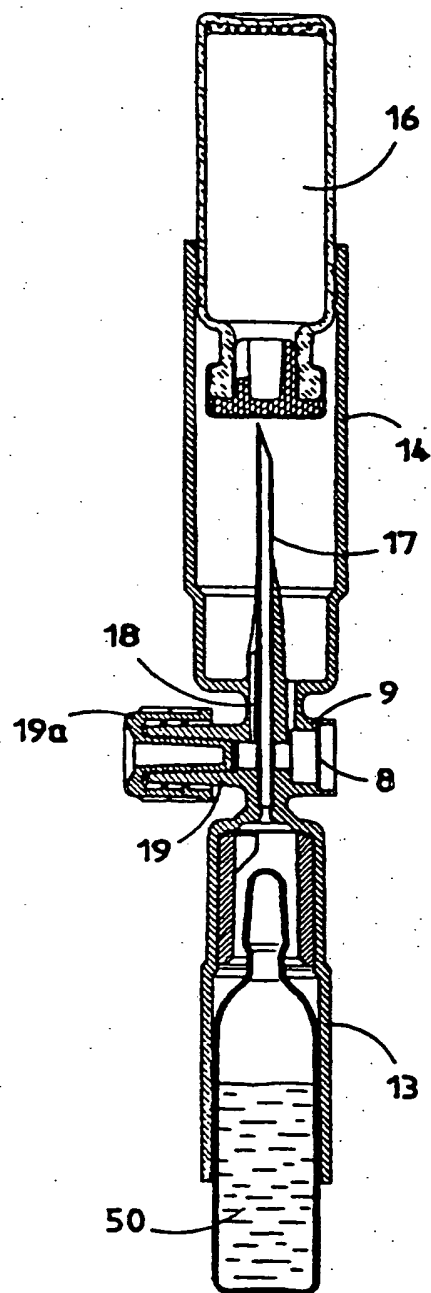


Fig. 5C

11/27

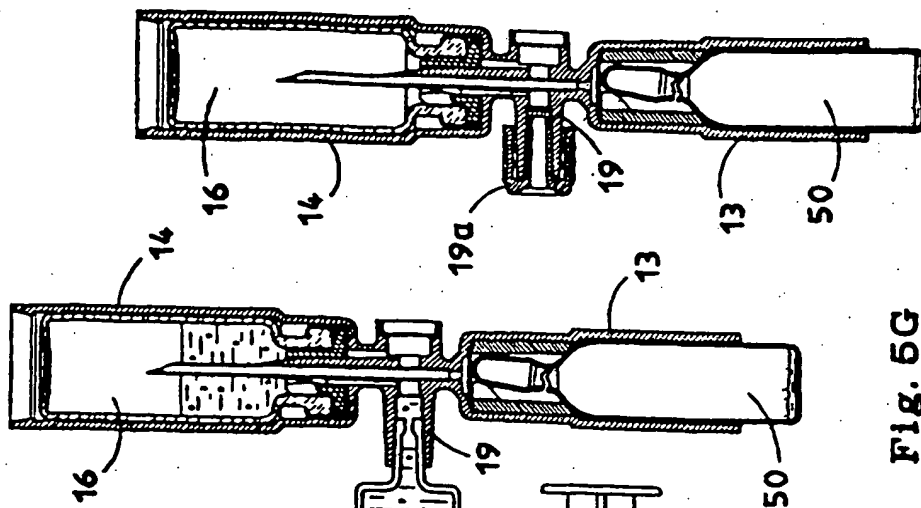


Fig. 5H

Fig. 5G

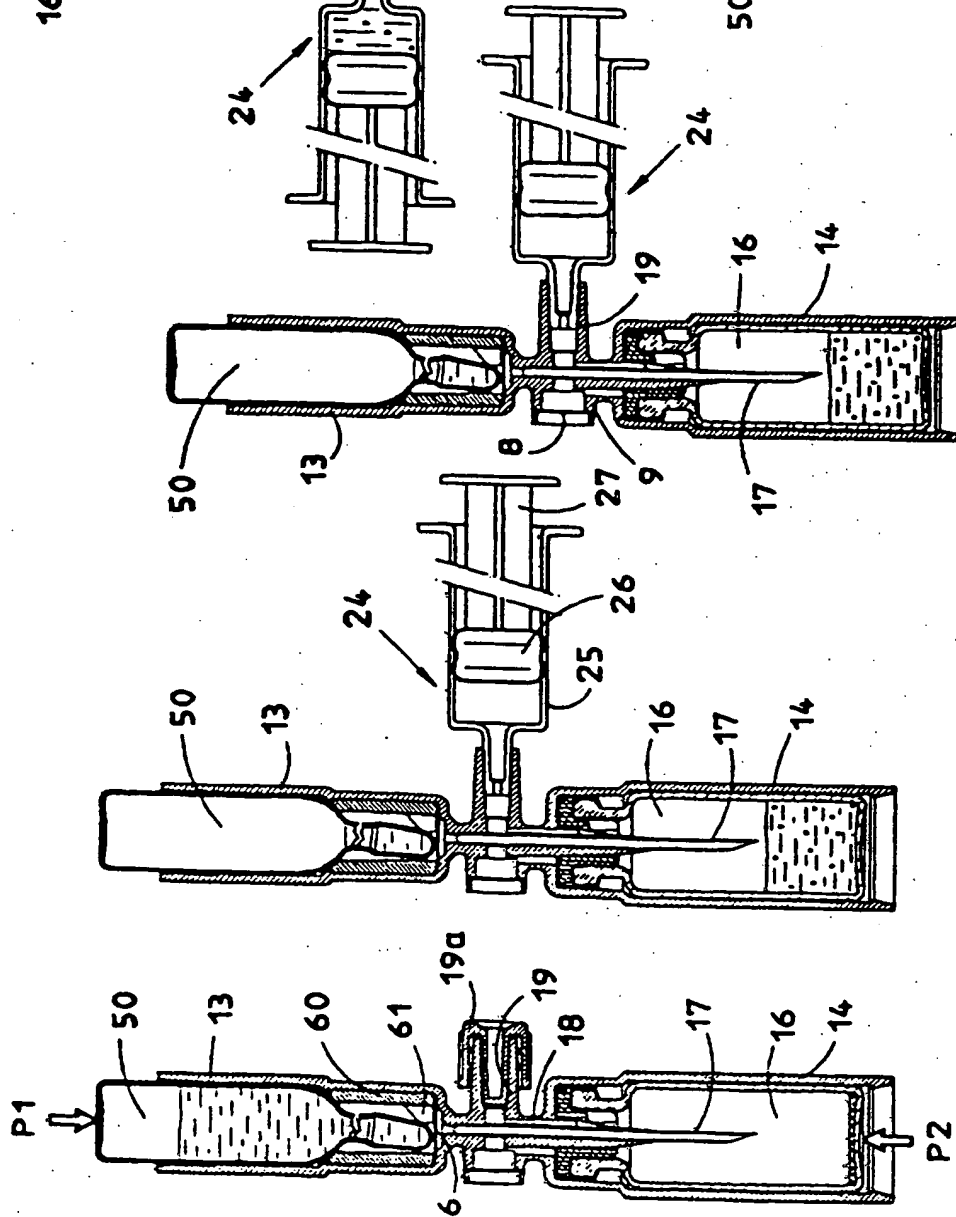


Fig. 5F

Fig. 5E

Fig. 5D

12/27

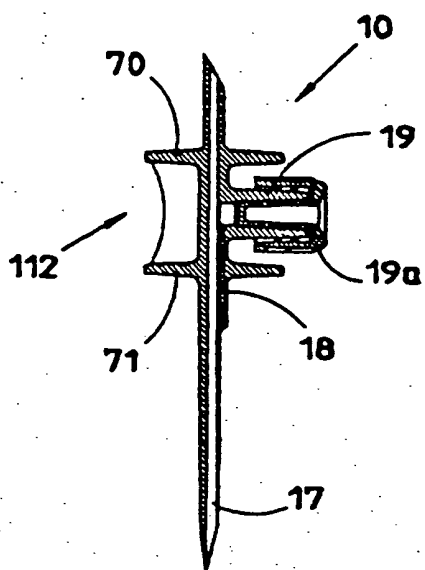


Fig. 8A

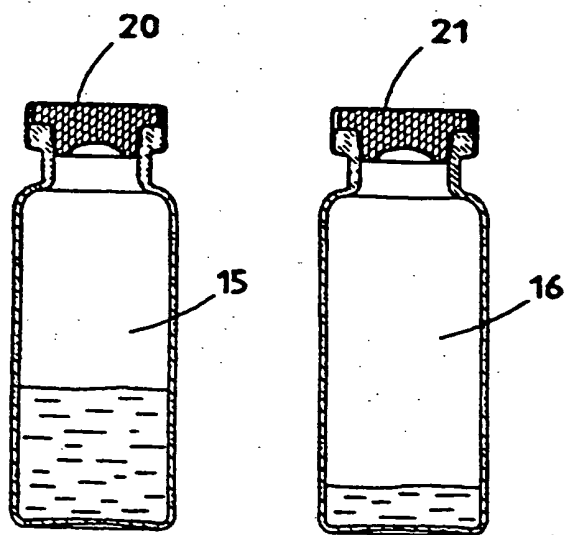


Fig. 8B

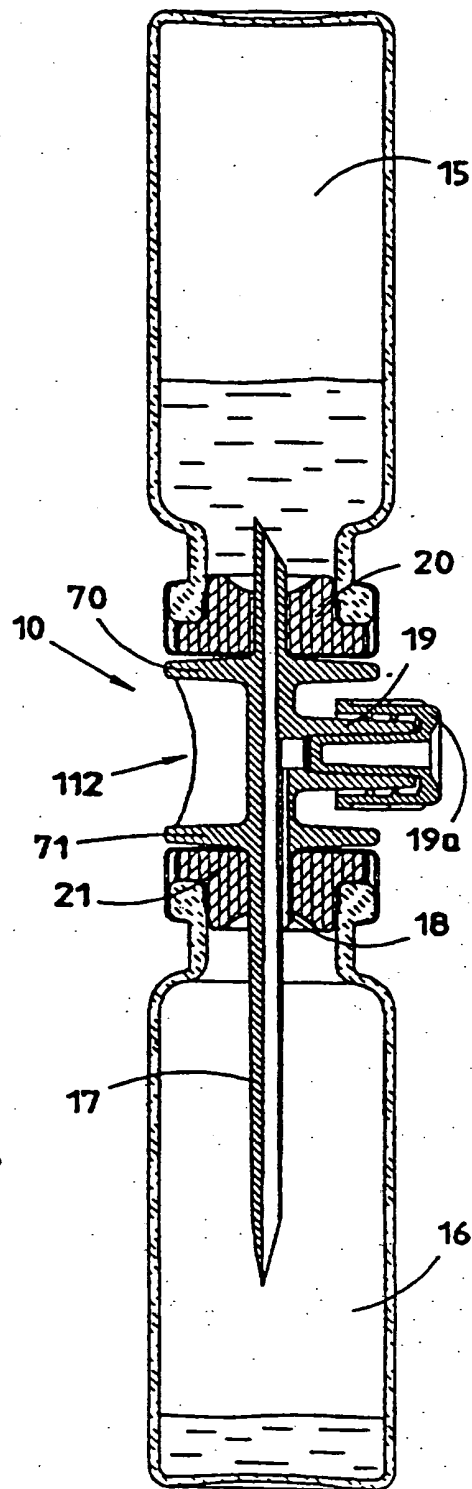


Fig. 6C

13/27

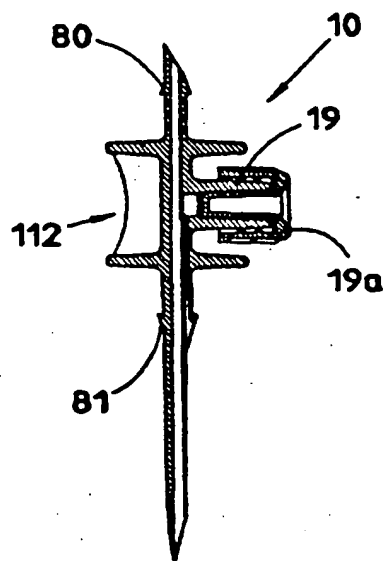


Fig. 7A

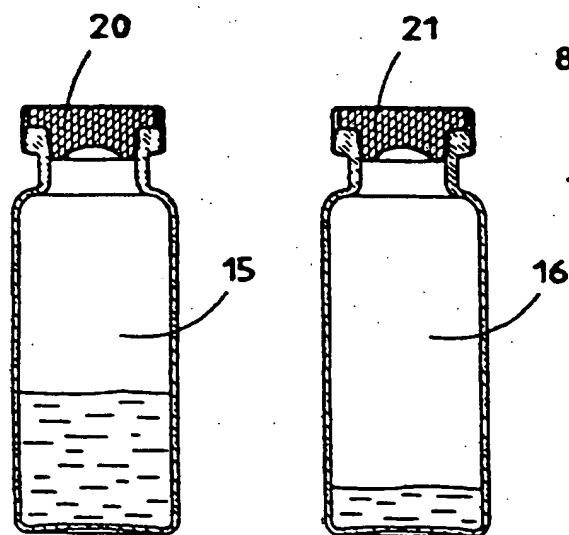


Fig. 7B

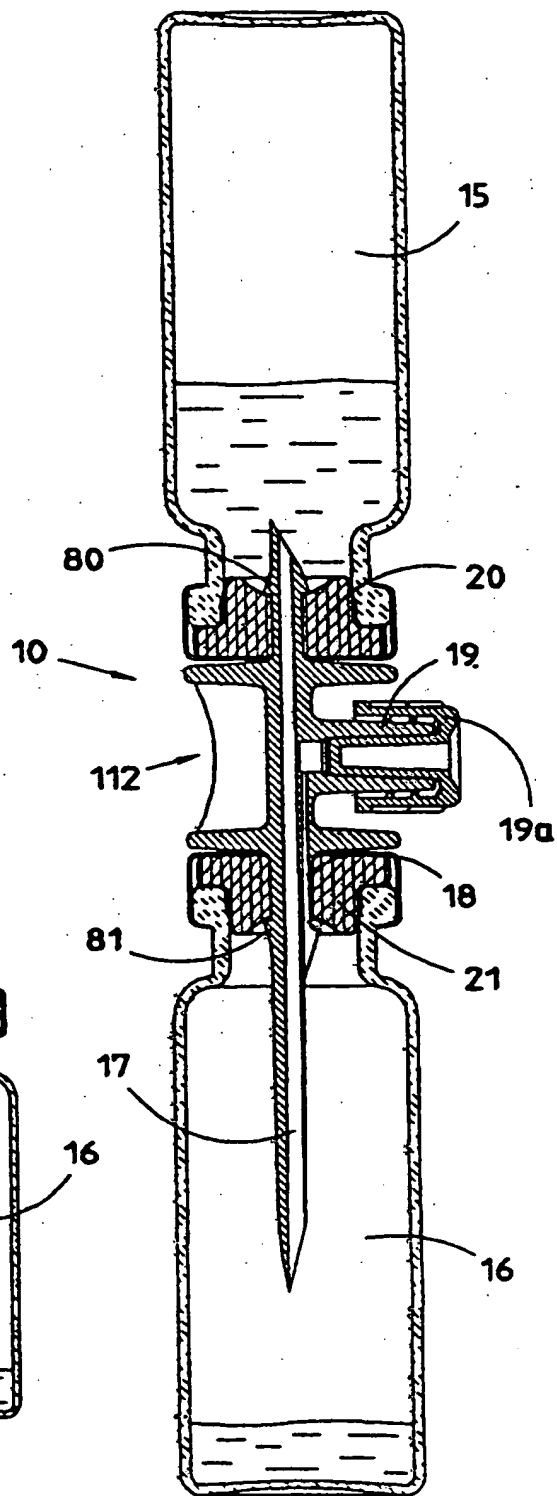
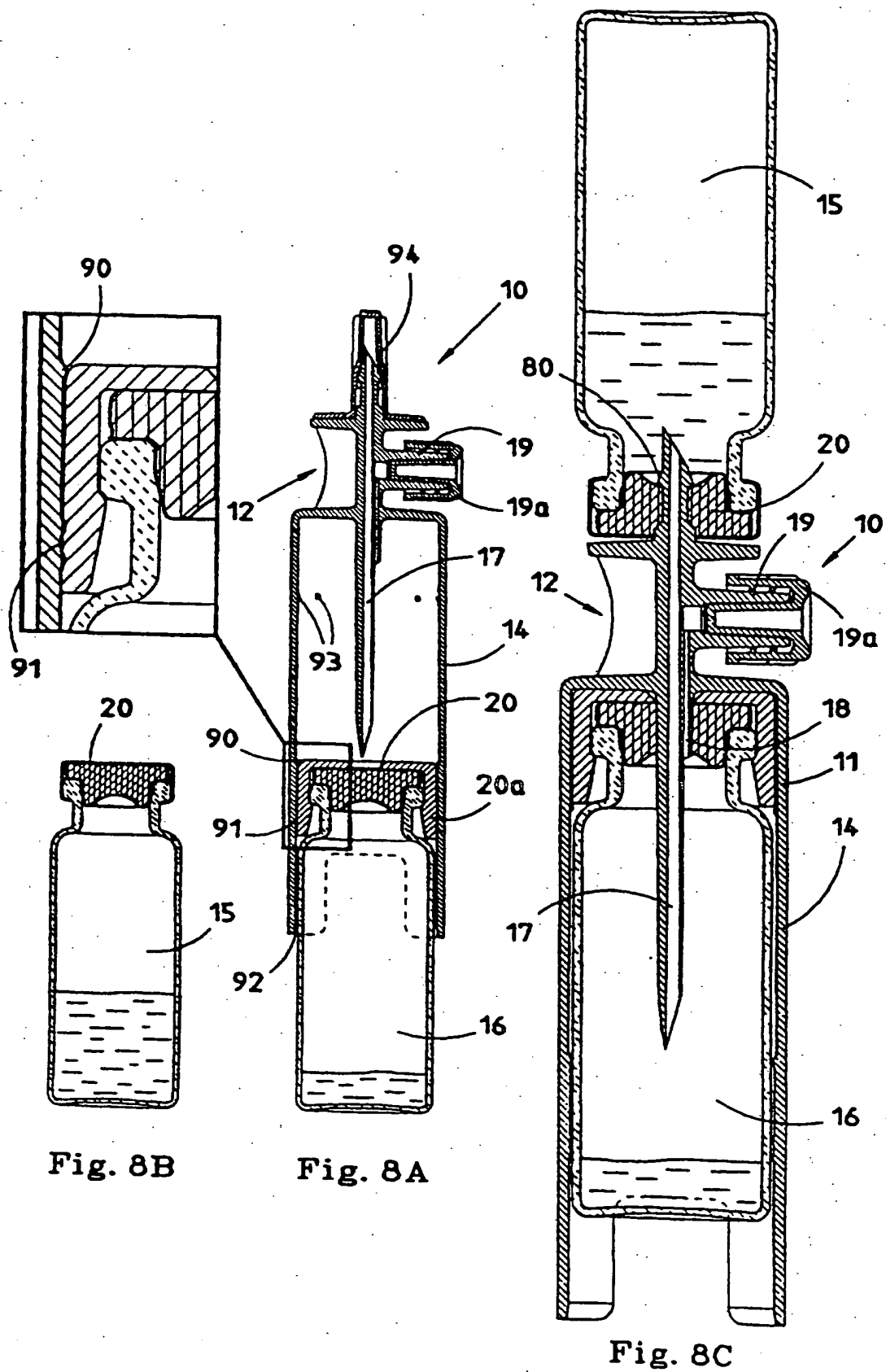


Fig. 7C

14/27



15/27

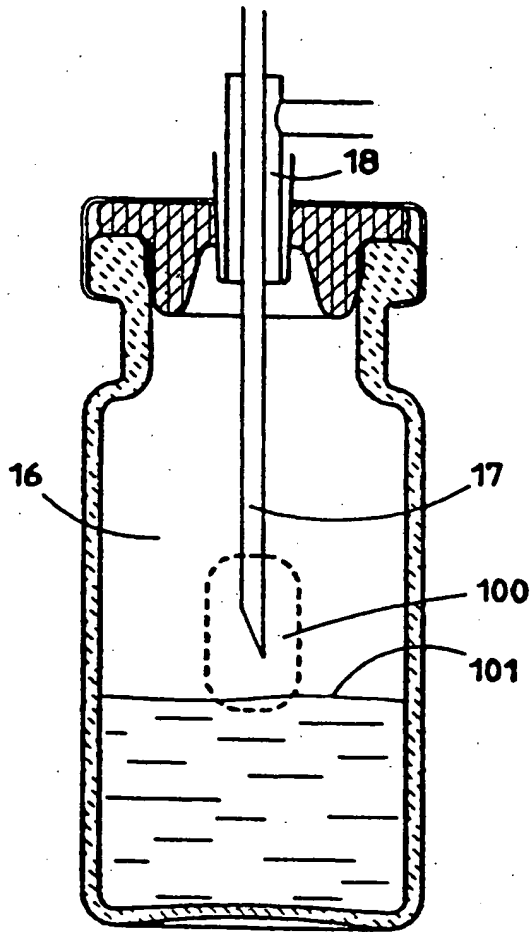


Fig. 9A

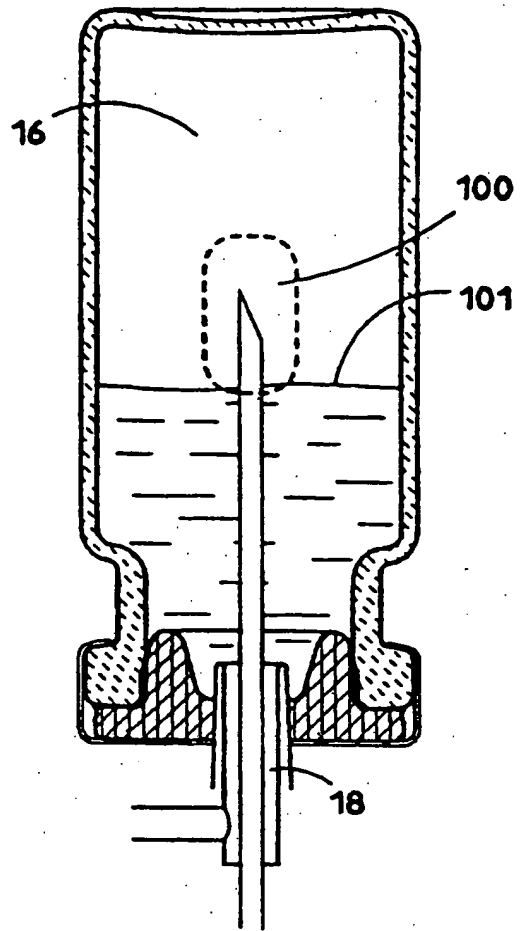


Fig. 9B

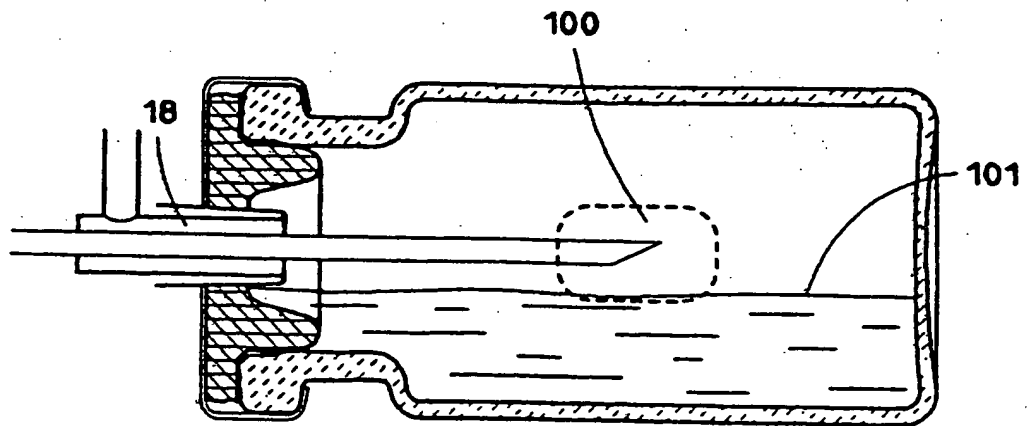
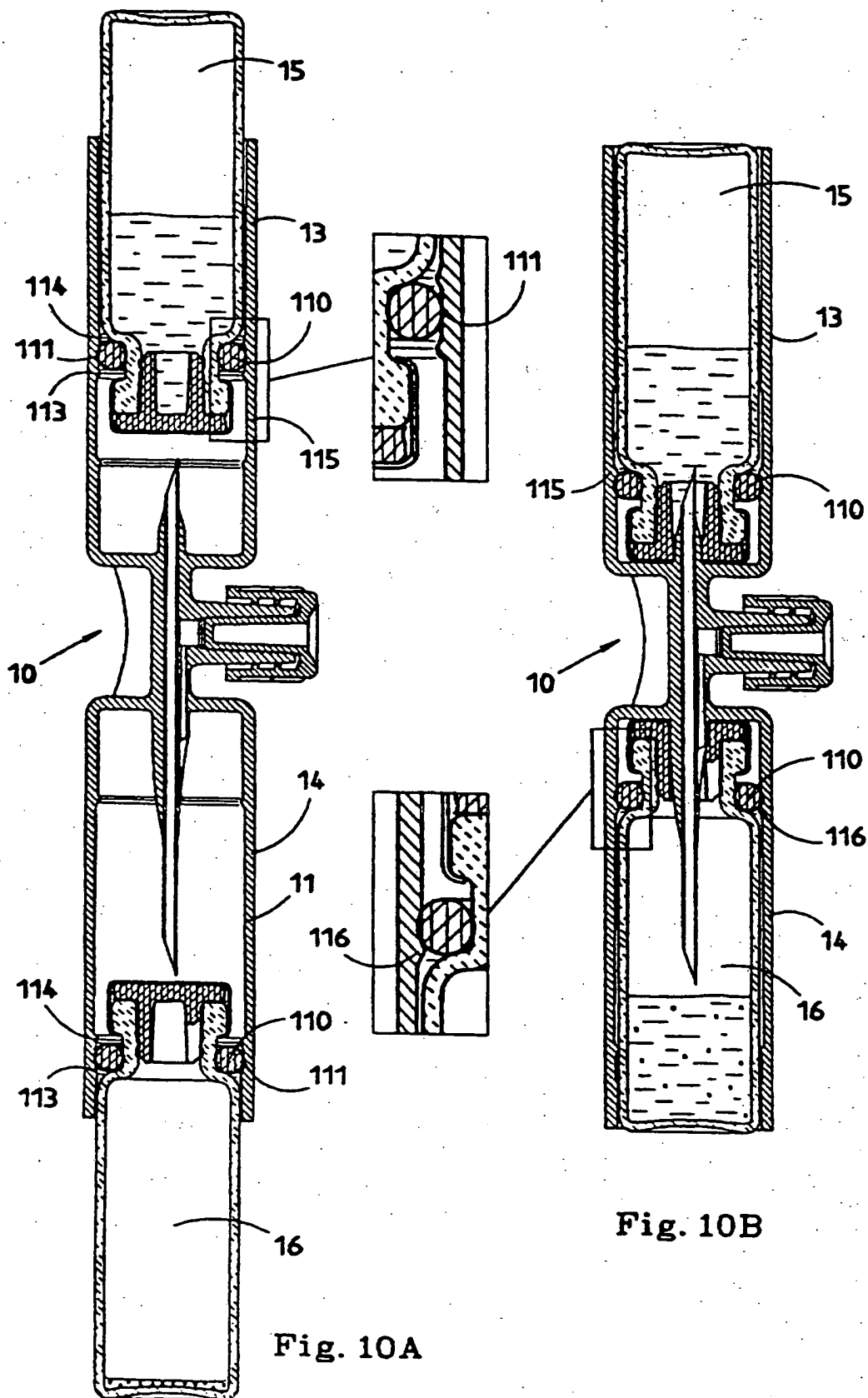
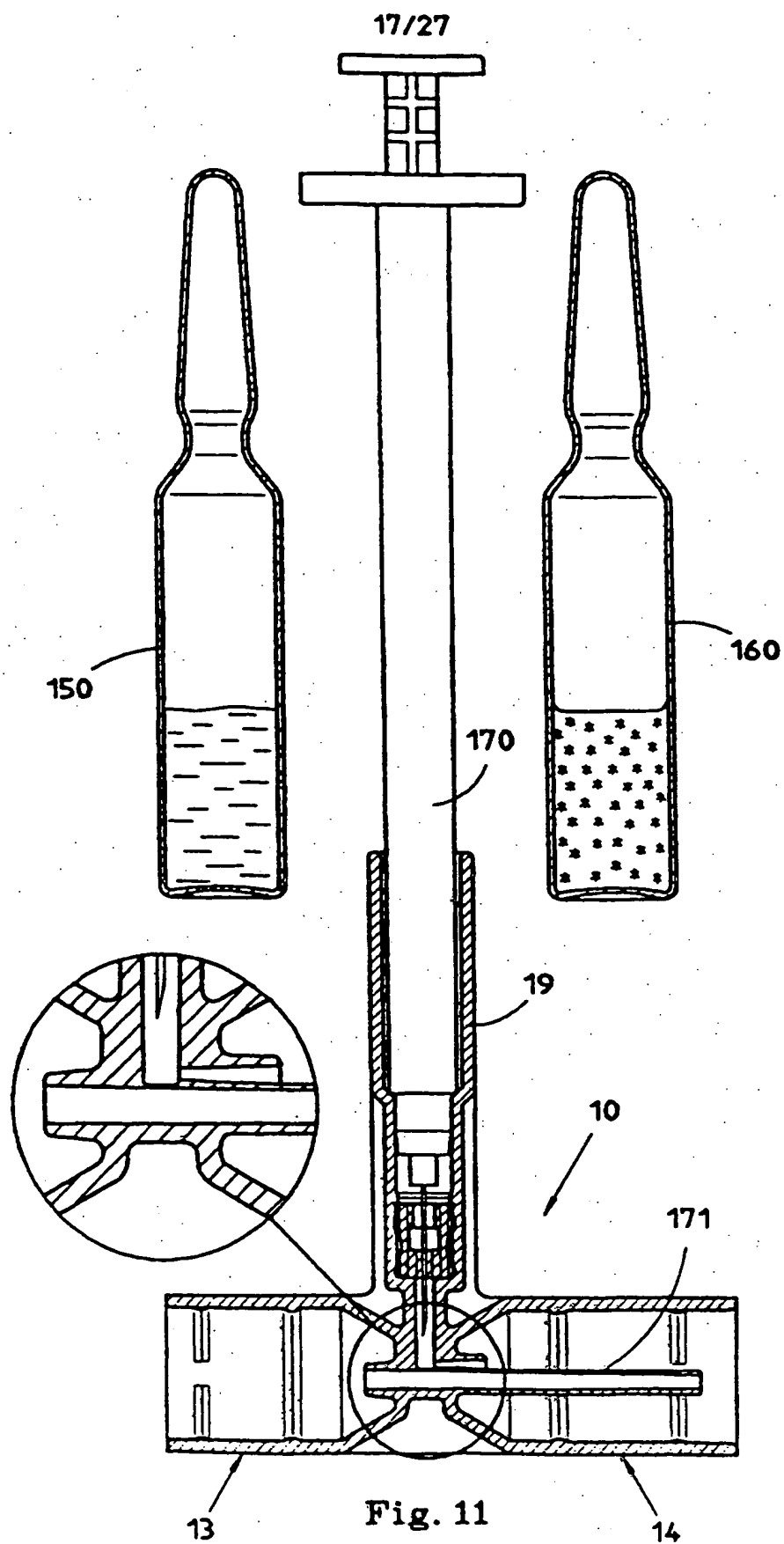


Fig. 9C

16/27





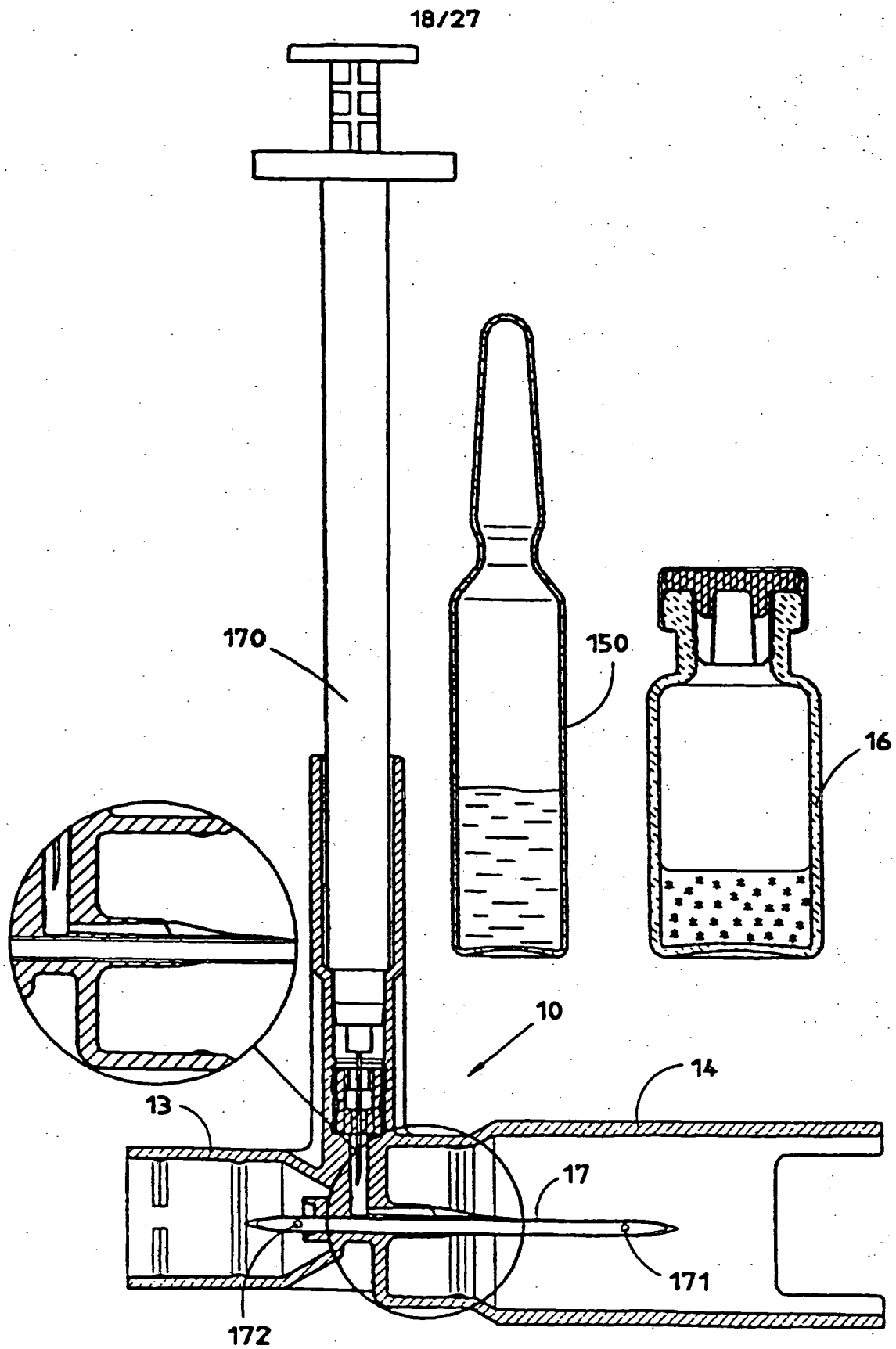


Fig. 12

19/27

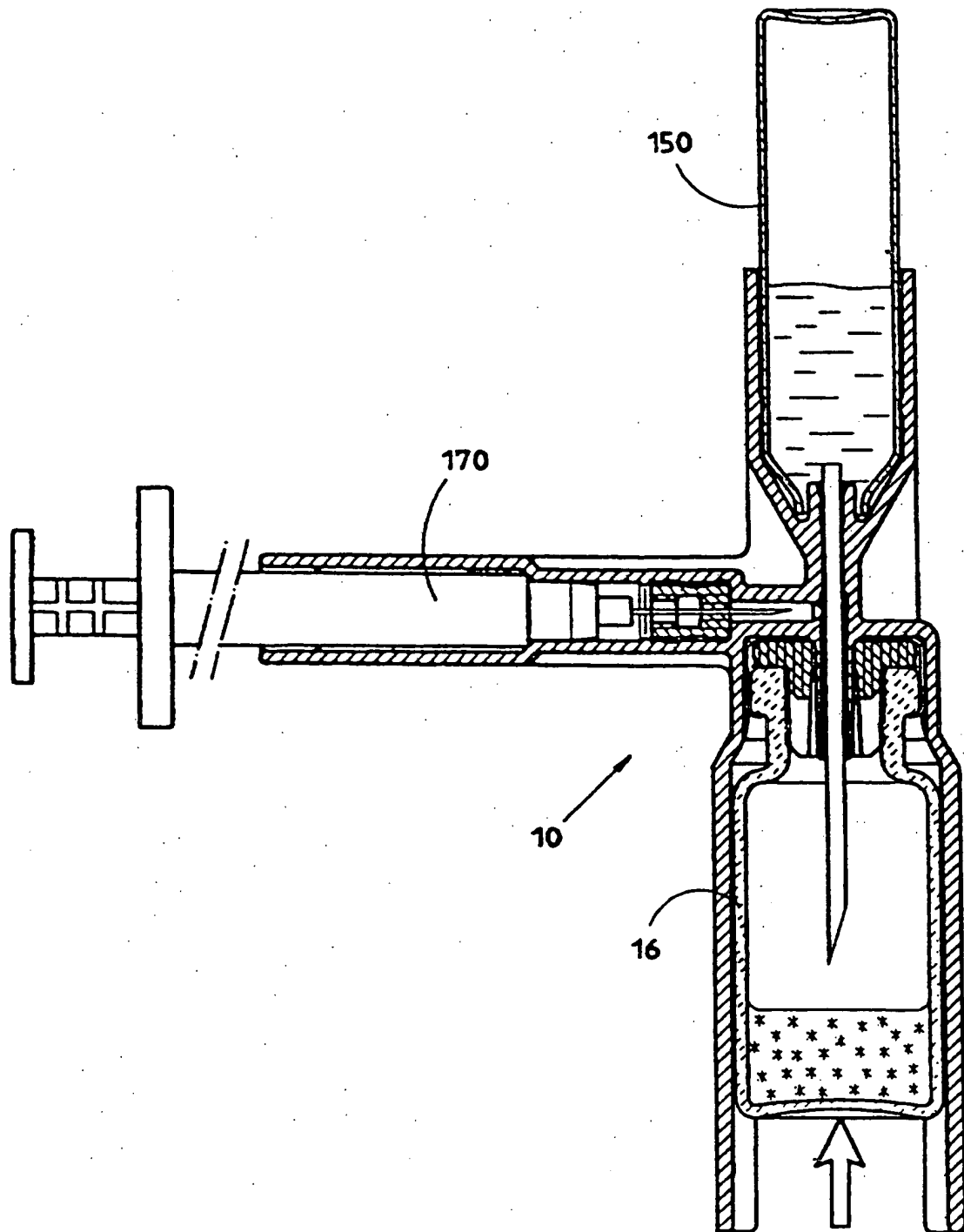


Fig. 13

20/27

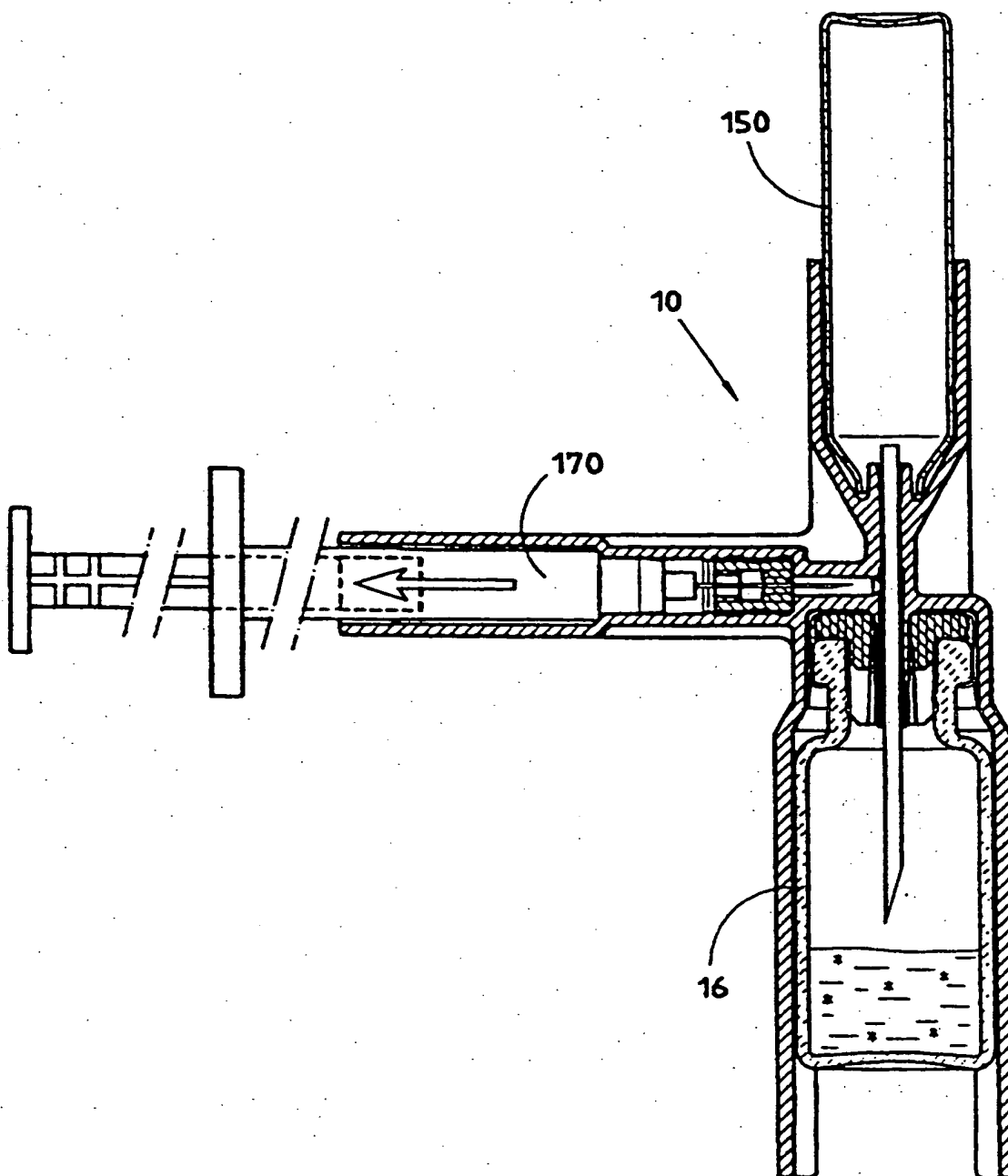


Fig. 14

21/27

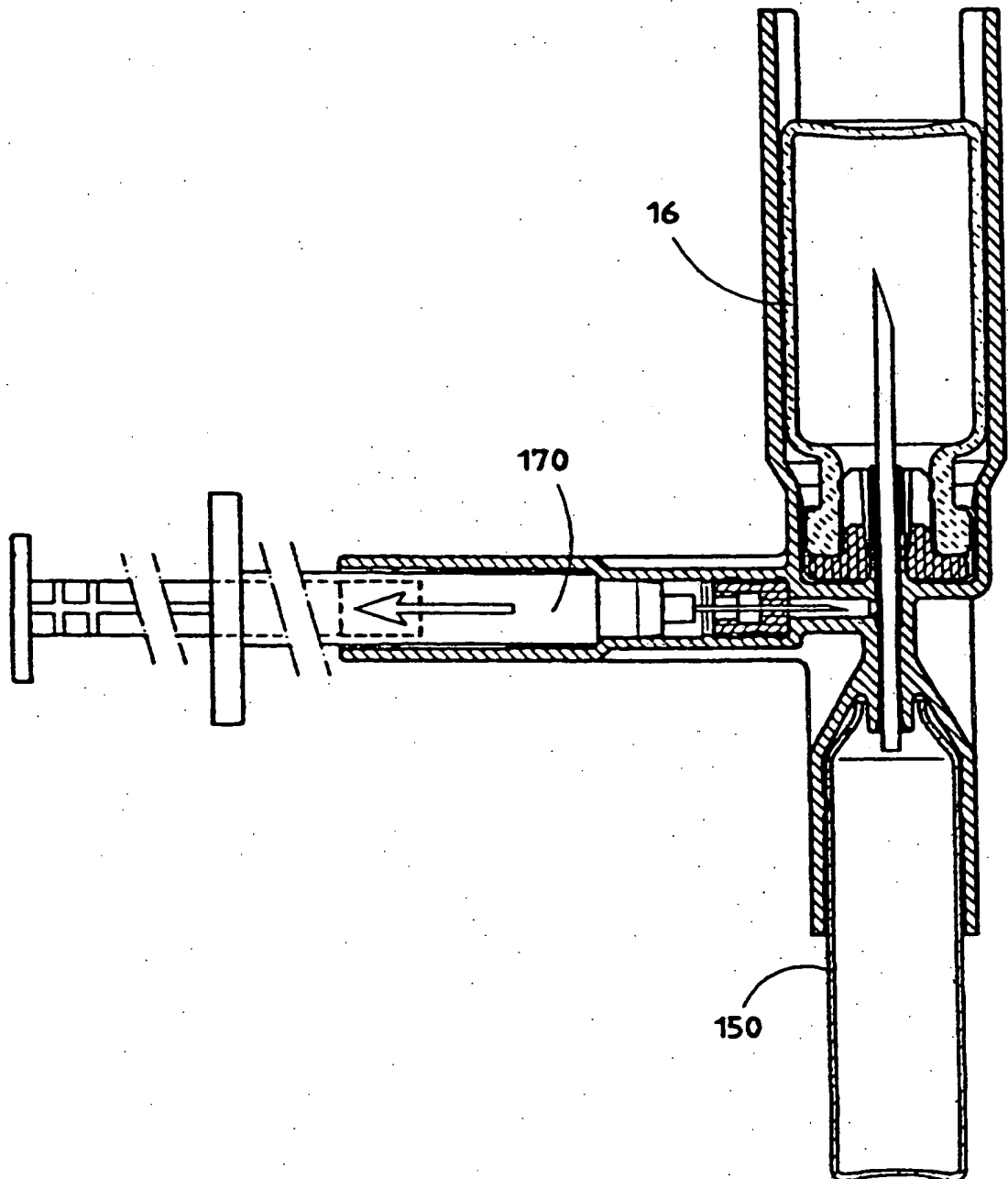


Fig. 15

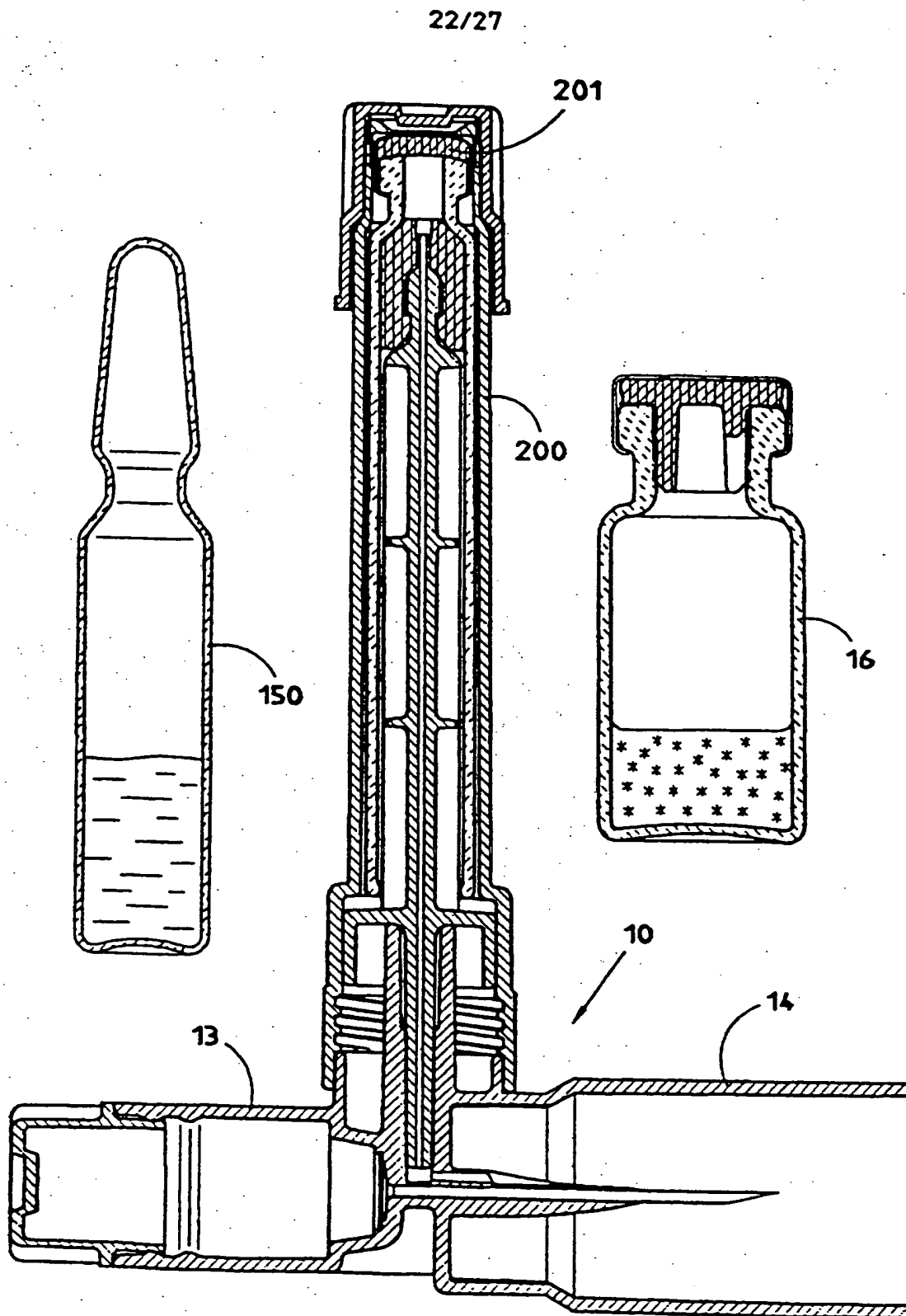


Fig. 16A

23/27

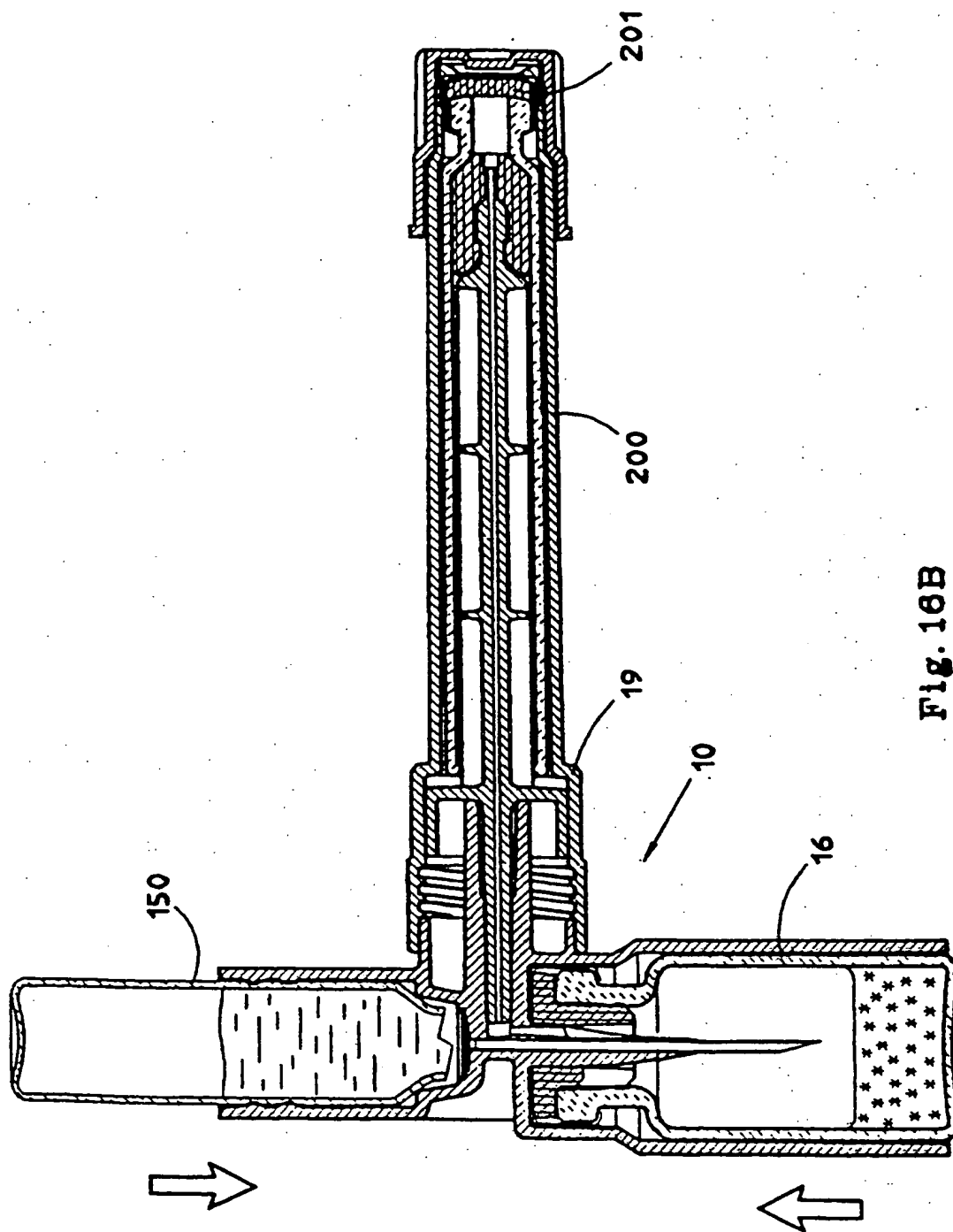


Fig. 16B

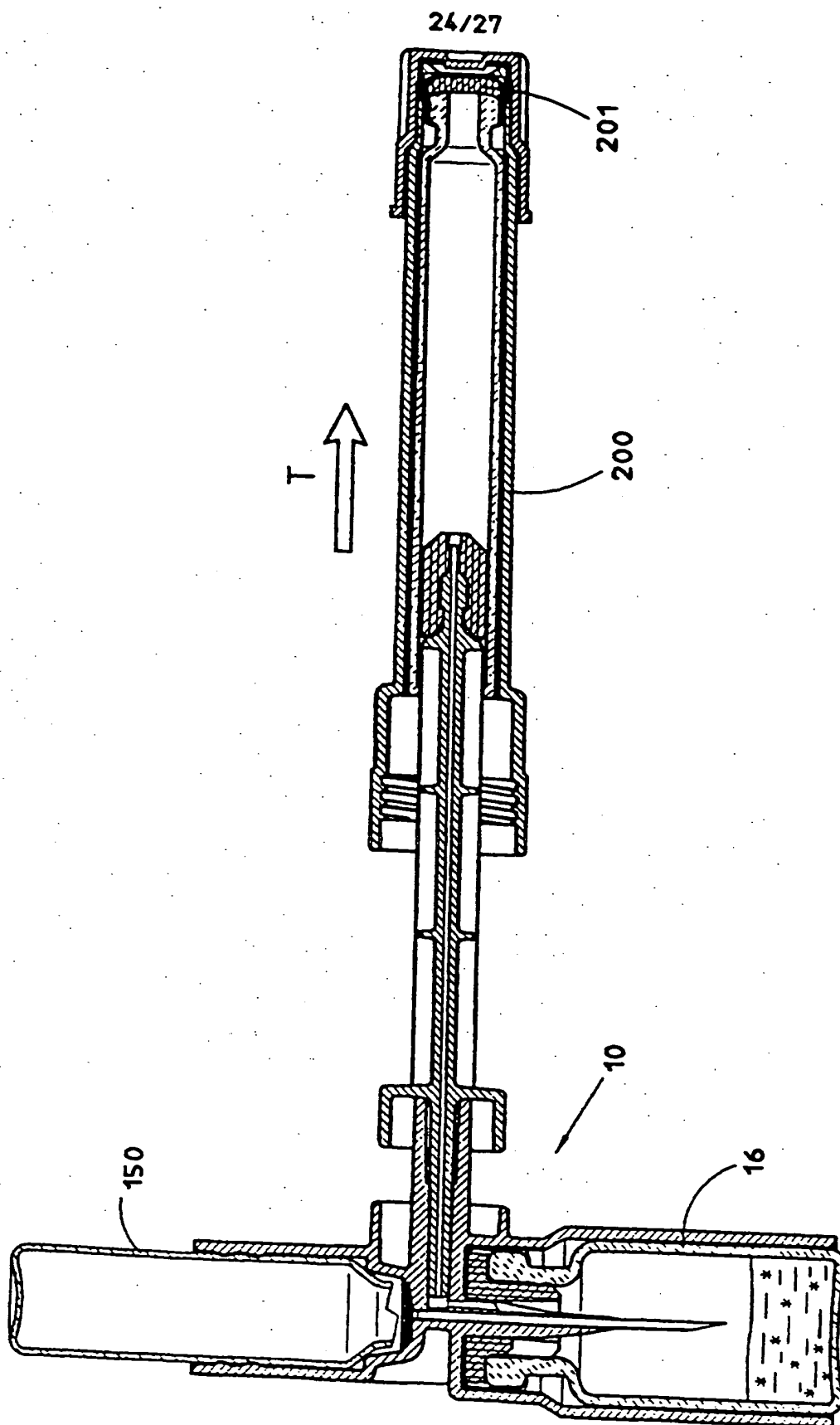
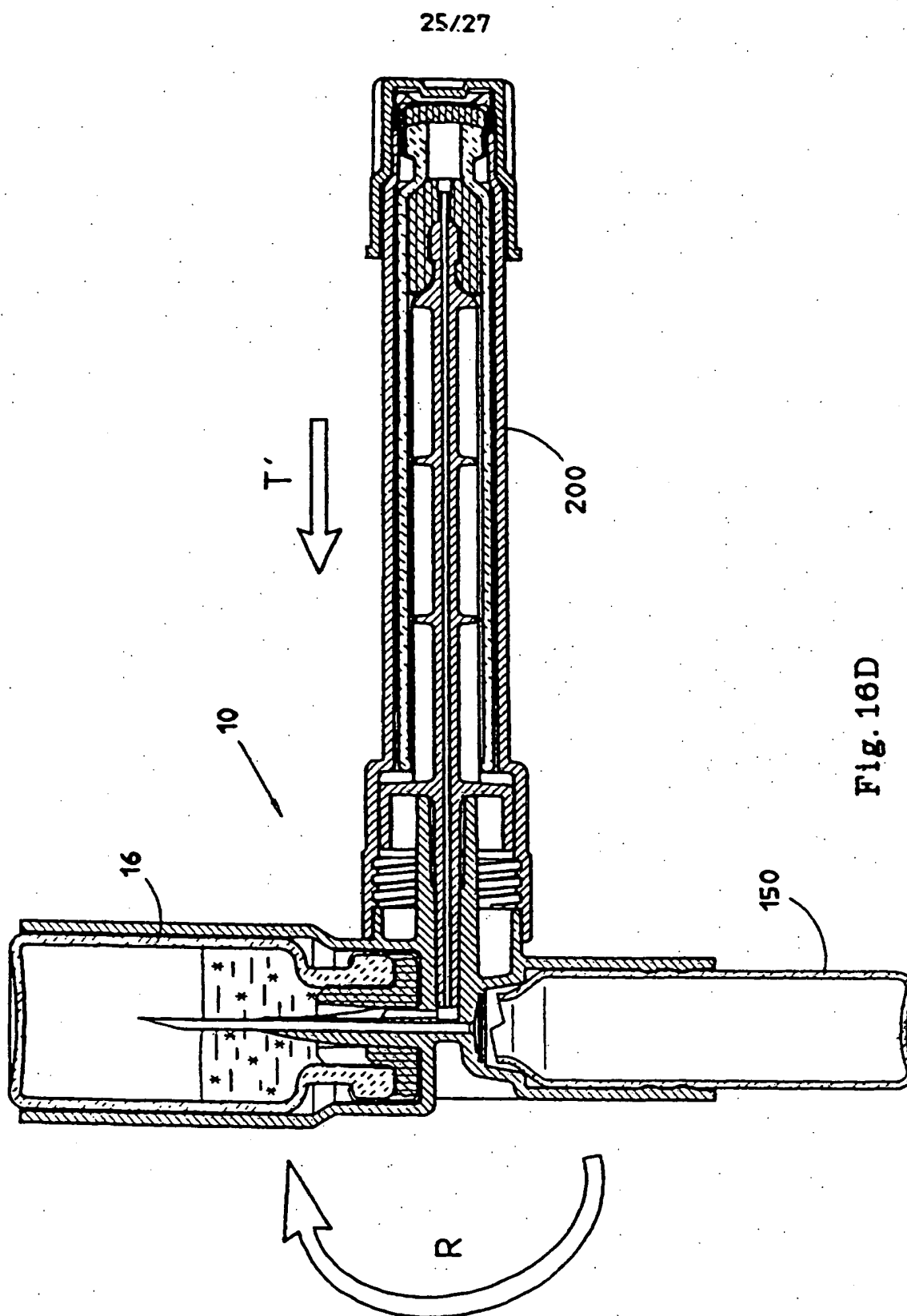


Fig. 18C



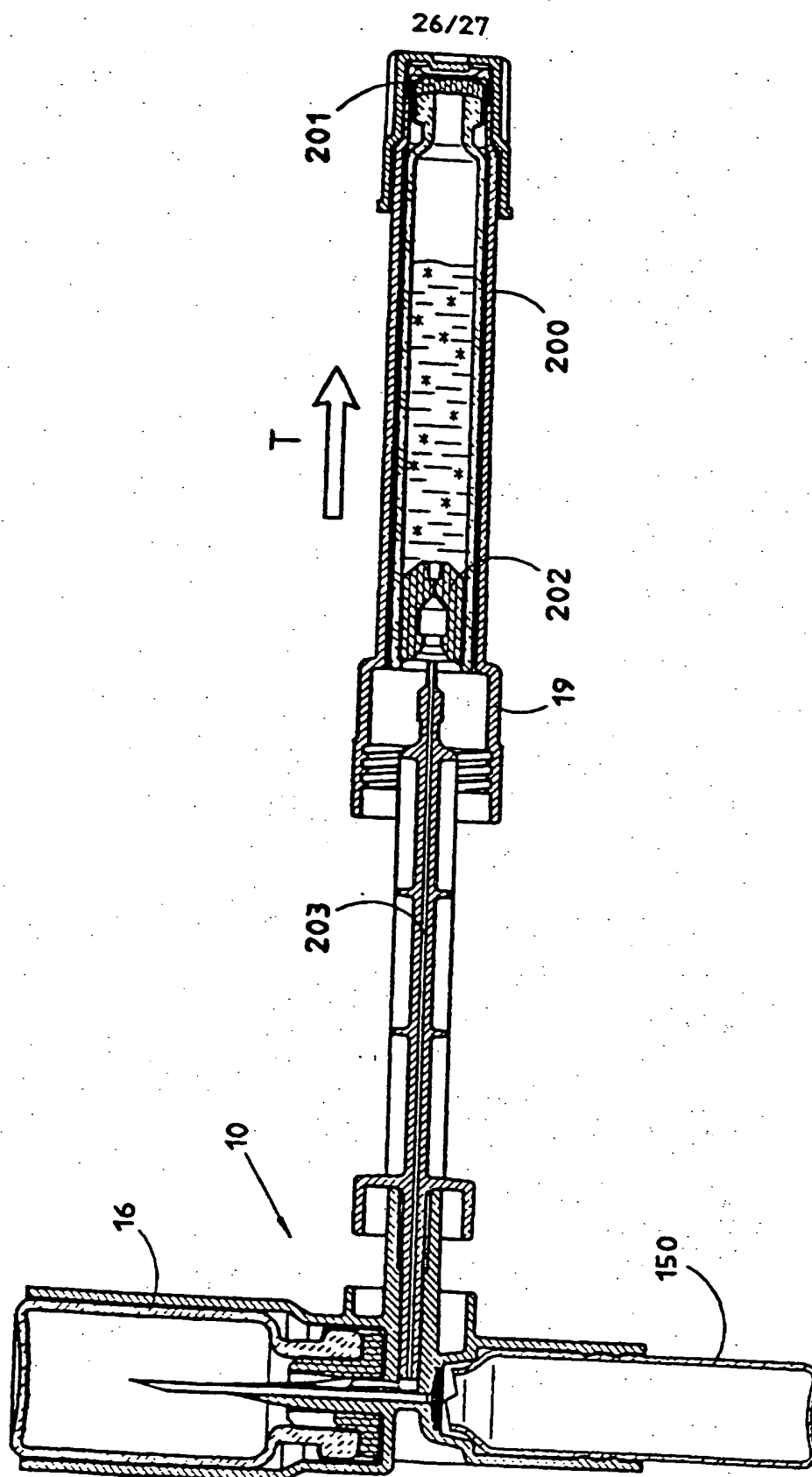


Fig. 16E

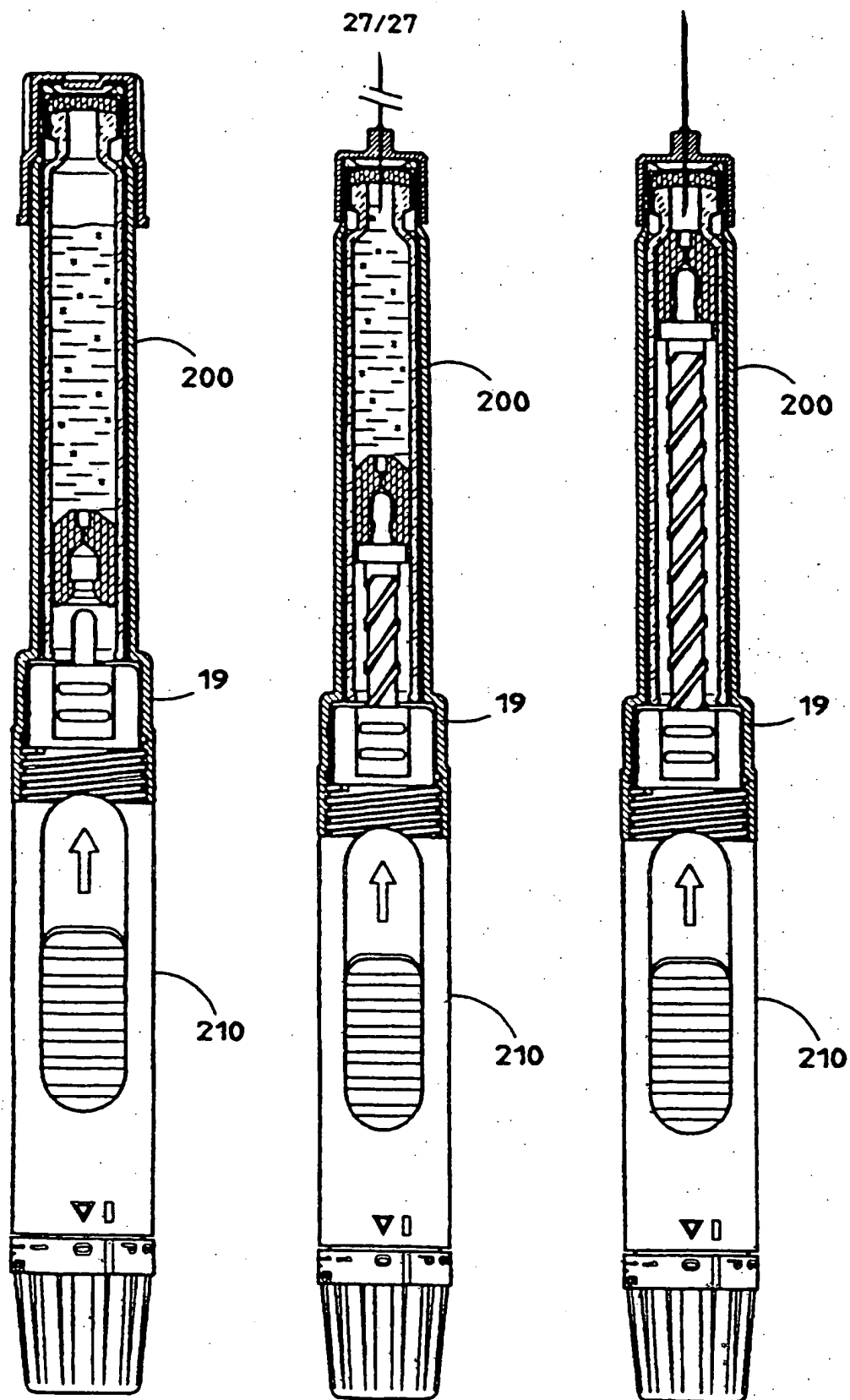


Fig. 17A

Fig. 17B

Fig. 17C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/CH 96/00429

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61J1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 06690 A (HABLEY MEDICAL TECHNOLOGY CORPORATION) 31 March 1994 see the whole document ---	1,11,16
A	EP 0 521 460 A (AXEL VON BRAND) 7 January 1993 see column 9, line 47 - column 10, line 32; figures 4A,4B ---	1,12
A	WO 94 13344 A (MEYER) 23 June 1994 cited in the application see abstract; figures ---	1
A	US 2 584 397 A (PITMAN) 5 February 1952 see column 2, line 25 - column 3, line 73; figures 1,2 ---	1
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March 1997

Date of mailing of the international search report

25. 03. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Baert, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten. Application No
PCT/CH 96/00429

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 857 909 A (HUGGINS) 31 December 1974 see column 4, line 4 - line 9; figure 4 ---	3
A,P	WO 96 29113 A (MEDIMOP MEDICAL PROJECTS LTD.) 26 September 1996 see page 15, line 8 - page 18, line 10; figures 23-29 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/CH 96/00429

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9406690 A	31-03-94	AU 5132993 A US 5393497 A	12-04-94 28-02-95
EP 521460 A	07-01-93	DE 4122221 A AT 127679 T DE 59203648 D	18-03-93 15-09-95 19-10-95
WO 9413344 A	23-06-94	CA 2130122 A EP 0625917 A JP 7506287 T US 5569191 A	16-06-94 30-11-94 13-07-95 29-10-96
US 2584397 A	05-02-52	NONE	
US 3857909 A	31-12-74	NONE	
WO 9629113 A	26-09-96	AU 5136696 A	08-10-96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema internationale No
PCT/CH 96/00429

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61J1/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61J

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 94 06690 A (HABLEY MEDICAL TECHNOLOGY CORPORATION) 31 Mars 1994 voir le document en entier ---	1,11,16
A	EP 0 521 460 A (AXEL VON BRAND) 7 Janvier 1993 voir colonne 9, ligne 47 - colonne 10, ligne 32; figures 4A,4B ---	1,12
A	WO 94 13344 A (MEYER) 23 Juin 1994 cité dans la demande voir abrégé; figures ---	1
A	US 2 584 397 A (PITMAN) 5 Février 1952 voir colonne 2, ligne 25 - colonne 3, ligne 73; figures 1,2 ---	1
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"A" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 Mars 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25.03.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Baert, F

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No

PCT/CH 96/00429

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 3 857 909 A (HUGGINS) 31 Décembre 1974 voir colonne 4, ligne 4 - ligne 9; figure 4	3
A,P	--- WO 96 29113 A (MEDIMOP MEDICAL PROJECTS LTD.) 26 Septembre 1996 voir page 15, ligne 8 - page 18, ligne 10; figures 23-29 -----	1

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/CH 96/00429

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9406690 A	31-03-94	AU 5132993 A US 5393497 A	12-04-94 28-02-95
EP 521460 A	07-01-93	DE 4122221 A AT 127679 T DE 59203648 D	18-03-93 15-09-95 19-10-95
WO 9413344 A	23-06-94	CA 2130122 A EP 0625917 A JP 7506287 T US 5569191 A	16-06-94 30-11-94 13-07-95 29-10-96
US 2584397 A	05-02-52	AUCUN	
US 3857909 A	31-12-74	AUCUN	
WO 9629113 A	26-09-96	AU 5136696 A	08-10-96

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)